



**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 Favaloro	240
4.2.1.7.2. Estrategia de co-gestión en I+D. La relación entre Bio Sidus y la Fundación Favaloro	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
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 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**

### **2.1. Introducción**

La empresa de biotecnología orientada a la salud humana Bio Sidus S. A. se creó en 1983 como parte del grupo farmacéutico Sidus. Bio Sidus emergió como una derivación del “Área de Biotecnología”, una unidad interna de I+D que Sidus organizó en 1980.

La pregunta con la que se inició esta investigación fue. ¿Por qué una firma farmacéutica argentina, perteneciente a un sector que no se caracterizaba por ser innovador, decidió crear en 1980 una división interna integrada fundamentalmente por científicos de reconocidos centros públicos de investigación para desarrollar y fabricar principios activos de origen biológico, como el interferón, algo sumamente atípico en el contexto de América latina en aquellos años?

Para intentar contestarla se recurrió, en primer lugar, a la única publicación que se conoce vinculada al estudio de ese caso, un trabajo de Bercovich y Katz (1990) en el que analizaron el desarrollo y producción de interferón en Bio Sidus. Uno de los principios activos que produjo para elaborar productos antivirales que comercializó Sidus<sup>21</sup> durante la década de 1980. Si bien el planteo de los autores aporta información sobre los diferentes métodos de producción de interferón en la firma, su abordaje sin embargo no analiza los orígenes de Bio Sidus. Los autores, con respecto a la posible explicación de la creación del Área de Biotecnología, se limitan a señalar lo siguiente.

... desde 1980 Sidus comienza a interesarse notablemente en la producción de sustancias biológicas, en especial interferón. Para la elaboración, desde 1979, de un producto antiviral –Inter A11–, había comenzado adquiriendo interferón leucocitario a un pequeño laboratorio de existencia fugaz –Inmunoquemia. Es justamente el responsable científico de ese laboratorio quien interesa a Sidus en llevar a cabo un mayor desarrollo del proceso de producción de interferón; se decide, entonces, integrar la actividad (Bercovich y Katz, 1990. 116).

Pero justamente este párrafo sugiere muchos interrogantes. ¿Por qué “desde 1980 Sidus comienza a interesarse notablemente en la producción de sustancias biológicas”? ¿Por qué finalmente decidió integrar verticalmente la actividad de producción de interferón? ¿Por qué esa integración tomó la forma de una unidad interna de I+D? ¿Por qué

---

<sup>21</sup> Por entonces se denominaba “Instituto Sidus”, en adelante Sidus.

una firma de un sector como el farmacéutico, que no se caracterizaba por incorporar científicos en sus planteles decidió hacerlo en ese caso? Evidentemente, la respuesta no puede encontrarse solamente en el gran poder de persuasión de un científico.

En el segundo intento para responder aquella pregunta, se procedió a reconstruir brevemente la historia de la firma Sidus, con el objetivo de encontrar elementos que permitieran explicar el inicio de aquella unidad interna tan particular. Como se verá a continuación, en la historia de Sidus desde su creación hasta la década de 1970 no se encontró ninguna singularidad en cuanto a su patrón tecno-productivo. Al igual que la mayoría de las firmas locales del sector, importaba los principios activos de origen químico. Por lo tanto, no se hallaron esfuerzos de innovación significativos que la diferenciaran particularmente de las empresas farmacéuticas medianas de capitales nacionales y que la orientaran, por una acumulación gradual de conocimientos y capacidades (como lo plantea la EE), a crear la unidad interna de I+D en biológicos.

Finalmente, a partir de la investigación realizada, la hipótesis –desarrollada en este capítulo– es que la explicación de la creación del Área de Biotecnología se debe buscar en las interacciones que mantuvo Sidus con aquel “pequeño laboratorio de existencia fugaz, Inmunoquemia” durante la segunda mitad de la década de 1970 y en los cambios que produjo en las orientaciones de la farmacéutica. Como se verá más adelante, si bien Inmunoquemia fue un “pequeño laboratorio”, tuvo, sin embargo, una gran influencia en el origen de Bio Sidus y una significativa relevancia en el mercado de productos biológicos de la industria farmacéutica local. Inmunoquemia proveyó a Sidus de un par de principios activos de origen biológico, entre los que se destacaba el interferón.

Durante las décadas de 1960 y 1970 existieron altas expectativas, en las ciencias biomédicas, en que el interferón se constituyera en un principio activo con propiedades terapéuticas para su uso como antiviral y anticancerígeno. En ese período se estudiaron sus posibles aplicaciones en algunos pocos centros públicos de países desarrollados. La historia de ese desarrollo en Argentina se puede remontar a 1967, cuando una investigadora del Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” inició la investigación correspondiente a su Tesis de Licenciatura en Biología sobre diferentes métodos de inducción de interferón. Posteriormente, la Sección de Cultivo de Tejidos de ese instituto llegó a desarrollar junto al personal de Inmunoquemia, tanto un método de producción de interferón, como así también investigaciones clínicas, que derivarían en un medicamento que fue comercializado por Sidus.

Por lo tanto, para comprender el origen de Bio Sidus, es necesario hacer el siguiente itinerario.

En primer lugar, se presenta una breve historia de la farmacéutica Sidus, desde su creación en 1938 hasta fines de la década de 1970, cuándo se decidió crear el Área de Biotecnología.

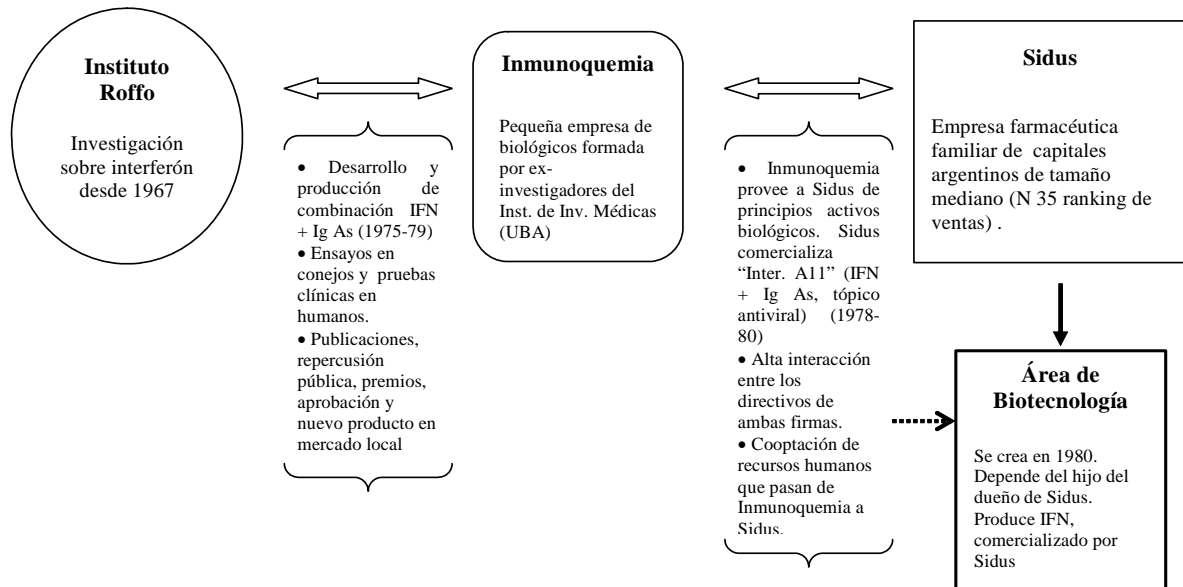
En segundo lugar, se hace un análisis de la historia de la firma de biológicos Inmunoquemia, proveedora de Sidus durante la década de 1970. En particular el apartado se focalizará en la interacción entre el Instituto Roffo, Inmunoquemia y Sidus. Se analizará el emprendimiento conjunto que le permitió a la empresa de biológicos desarrollar, producir y vender a Sidus el interferón. Además, se presentan los principales elementos explicativos del origen del Área de Biotecnología.

En tercer lugar, se reconstruye la trayectoria socio-técnica del Área de Biotecnología de Sidus. Desde su creación en 1980 hasta 1982.

Finalmente, se realiza un análisis de la trayectoria socio-técnica del Área de Biotecnología.

En la Figura N° 1 se presentan las relaciones entre Sidus, Inmunoquemia y el Instituto Roffo. Este esquema es de utilidad para analizar la primera parte de este capítulo, referida a los orígenes del Área de Biotecnología.

**Figura N° 1 - Relaciones entre Sidus, Inmunoquemia y el Instituto Roffo entre 1975 y 1980.**



### **2.1.1. Sidus S. A.. firma farmacéutica familiar nacional mediana**

En 1980 Sidus S. A. era una firma farmacéutica familiar nacional mediana que contaba con una larga trayectoria en el sector farmacéutico local.

La industria farmacéutica argentina tuvo un comienzo temprano, dado que se originó hacia fines del siglo XIX a partir de dos vertientes. los importadores y representantes de firmas extranjeras (como Bayer y Merck) y los químicos y/o bioquímicos que en base a “recetas magistrales” elaboraron remedios en las boticas (por ejemplo Laboratorios Craveri 1887, Casasco 1890 y Beautemps 1893).

En la década de 1930 ya existía una importante cantidad tanto de laboratorios que eran filiales de firmas extranjeras como de laboratorios nacionales que elaboraban medicamentos a partir de la importación de drogas. Este último grupo de firmas se ubicaron mayormente en Capital Federal y sus alrededores, lo que les permitía aprovechar la vinculación con la industria química básica y los recursos humanos de las Universidades de Buenos Aires, La Plata y el Litoral (Pfeiffer y Camping, 2002).

Durante las décadas de 1920 y 1930 se amplió el mercado nacional de medicamentos, fundamentalmente a partir de que en las grandes ciudades se conformó una amplia clase media que disponía de recursos económicos y que por ser en gran proporción de origen europeo tenía una predisposición para su consumo.

Estos cambios sociodemográficos ayudaron a que la industria se expandiera a partir de la llegada al país de nuevos laboratorios extranjeros, por ejemplo Johnson y Johnson 1937, Química Schering Argentina 1938, Productos Roche 1948 (Véase Box N° 1).

#### **Box N° 1 Breve historia de la industria farmacéutica**

El comienzo de la industria farmacéutica moderna se puede ubicar a mediados del siglo XIX con el surgimiento de las primeras firmas que produjeron drogas como Bayer, Sandoz, Ciba, Eli Lilly, Pfizer y Burroughs-Wellcome. Durante esas primeras décadas la industria farmacéutica no tuvo relación formal con el ámbito científico. Hasta la década de 1930 las firmas hicieron pocos intentos por formalizar la investigación. El lanzamiento de nuevas drogas se basaba en químicos orgánicos existentes o derivados de origen natural y pequeños *test* con baja formalización para identificar propiedades terapéuticas y contraindicaciones.

Esto cambió con la Segunda Guerra Mundial y la necesidad de varios países de contar con una industria que produjera antibióticos. Cabe recordar que la penicilina y el hallazgo de sus propiedades antibióticas si bien se produjo en 1928, se utilizó hasta fines de la década de 1930 solo en experimentos de laboratorio. En este sentido, el gobierno de Estados Unidos organizó los esfuerzos en la búsqueda de un sistema de producción industrial de antibióticos en el que participaron firmas, universidades e instituciones públicas. Como resultado, Pfizer desarrolló un sistema de fermentación para producir grandes cantidades de penicilina, que serviría de patrón para otras firmas farmacéuticas (Henderson, Orsenigo y Pisano, 1999).

A partir de la década de 1950 las farmacéuticas comenzaron a acumular capacidades internas en I+D. Firmas de Estados Unidos como Merck, Eli Lilly y Pfizer crecieron rápidamente y obtuvieron

grandes niveles de rentabilidad a partir del lanzamiento de nuevas drogas (Chandler, 2005). Los antibióticos, los anti-hipertensivos y medicamentos cardiovasculares permitieron a las primeras empresas que los comercializaron obtener grandes beneficios.

Debido al desconocimiento de las propiedades biológicas de enfermedades específicas, las compañías farmacéuticas desarrollaron un método de investigación conocido como “*random screening*”. Compuestos naturales y químicos elegidos al azar eran sometidos a experimentos en tubos de ensayos o sobre animales para buscar potenciales propiedades terapéuticas. Así, se descubrieron una gran cantidad de nuevas drogas.

Hacia la década de 1970 la industria farmacéutica se benefició de la inversión pública de los gobiernos dirigida a las investigaciones en salud humana emprendidas después de la Segunda Guerra Mundial. Con el apoyo de fondos públicos se lograron avances en fisiología, farmacología, enzimiología y biología celular que permitieron entender las raíces bioquímicas de varias enfermedades. Esto posibilitó refinar los procesos de *screening* emprendidos por las compañías, proceso conocido como “*drug discovery by design*”. La adopción de este método se difundió sobre todo en las grandes firmas cercanas a los centros públicos de investigación (Gambardella, 1995).

Las extraordinarias rentas que lograron las grandes farmacéuticas se explica a partir de los “mecanismos de aislamiento” (Lippman y Rumelt, 1982) que tuvieron lugar en Estados Unidos y Europa que sirvieron para inhibir a los imitadores y nuevos entrantes hasta la década de 1970. Estos mecanismos incluyeron fuertes leyes de protección de la propiedad para drogas, los regímenes de regulación de los productos farmacéuticos crecientemente exigentes, las competencias acumuladas en comercialización y búsqueda de drogas por los primeros entrantes, las cuales implicaban procesos organizacionales internos y conocimientos tácitos difíciles de imitar para las nuevas firmas. Esos mecanismos, junto con la economía de escala requerida para desarrollar nuevos medicamentos, explican la escasez de nuevos participantes hasta la década de 1970.

En ese contexto, en 1927 se instaló en la Argentina una filial del laboratorio Andrómaco, de capitales españoles. Uno de sus fundadores fue Argüelles, que llegó de España para hacerse cargo de la planta industrial del laboratorio radicado en Buenos Aires. Como resultado de una escisión de Andrómaco, en 1938 sus hijos Antonio y Miguel Argüelles (Véase Figura N° 2) heredaron parte de los capitales, y junto al socio Esteban Grau –todos de origen español, como es el caso de presidentes de otras firmas locales del sector, por ejemplo Bago–, fundaron la firma “Instituto Sidus” (Banco de la Provincia de Buenos Aires, 1987a).

**Figura N° 2 - Antonio y Miguel Argüelles, dos de los fundadores de Sidus**



Fuente. Dosis (1996).

En un comienzo, la firma lanzó al mercado farmacéutico productos con gluconato de calcio, sustancia de gran presencia durante la década de 1940. El primer producto fue el

“Calcio Sidus”, el cual tuvo buena acogida. Le siguieron “Pectobrón” (jarabe para tratar afecciones de los bronquios), “Siduston” (recalcitrante oral) y otros como “Sidustalil y Dermatar” (Entrevista a Marcelo Argüelles y Correo Farmacéutico, 1998).

**Figura N° 3 - Publicidades de los primeros productos de Sidus**



Fuente. [www.sidus.com.ar](http://www.sidus.com.ar)

Durante las décadas de 1930 y 1940 el gobierno tomó medidas proteccionistas que elevaron los derechos aduaneros para los productos medicinales terminados, desalentando así su importación. En este marco se incentivó el desarrollo de una industria sustitutiva nacional, dando comienzo a la producción de insulina y antibióticos. Además, la presencia de una gran cantidad de laboratorios estimuló incluso la creación de una importante industria nacional de material auxiliar (excipientes, mezcladoras, cartones, etc.).

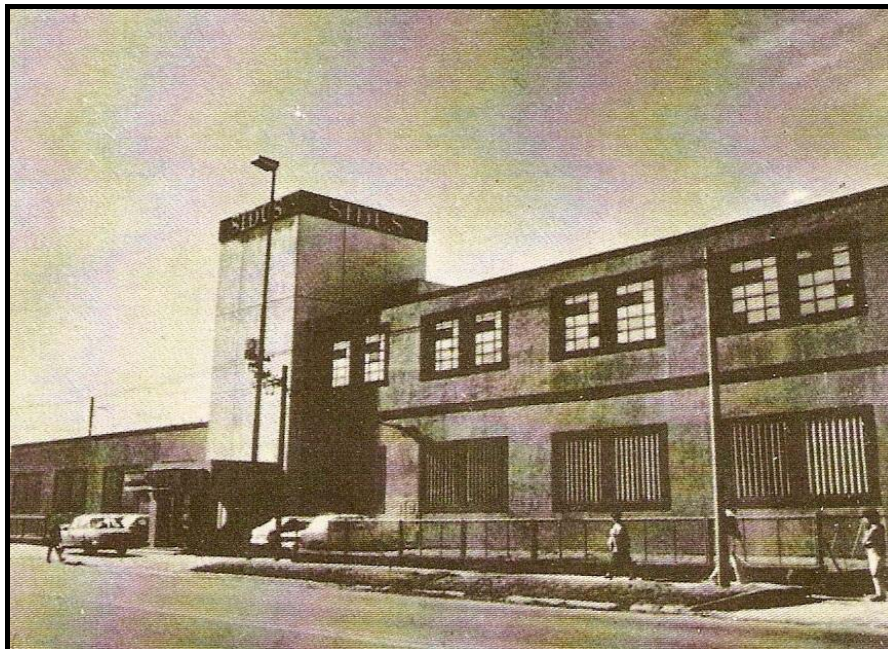
En 1944 el gobierno nacional liberó la importación de materias primas utilizadas en la producción de medicamentos, al mismo tiempo que regulaba la exportación de otros insumos (glándulas), con el objeto de fomentar el desarrollo de la industria farmacéutica nacional. Sin embargo, durante el gobierno de Perón se otorgaron algunas franquicias a empresas extranjeras para producir en el país insulina y antibióticos. Por otro lado, como parte de la programa de medicina social que impulsaba el gobierno se controlaban los precios de los medicamentos.

En este escenario, a partir de la década de 1950, Sidus, al igual que la mayoría de los laboratorios de capitales nacionales, tuvo una estrategia orientada al mercado interno consistente principalmente en la producción de medicamentos ya existentes, registrados y comercializados por firmas extranjeras. Su desafío comercial fue básicamente competir por precio frente a productos de subsidiarias de farmacéuticas multinacionales. Para



cumplimentar eso fue fundamental la construcción, a partir de 1951, de su primera planta industrial de 2.500 m<sup>2</sup>, ubicada en Bernal, provincia de Buenos Aires.

**Figura N° 4 - Planta Industrial del Laboratorio Sidus en Bernal, Pcia. de Buenos Aires**



Fuente. Banco de la Provincia de Buenos Aires (1987a)

Con la caída de Perón, el nuevo gobierno recompuso los precios de los medicamentos a partir de 1955, lo cual le permitió a la industria farmacéutica mejorar sus tasas de ganancias. Ingresaron nuevas inversiones extranjeras, lo que impulsó la creación de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME).<sup>22</sup> En 1959 se creó también COOPERALA LTDA., se constituyó como una cooperativa que agrupaba a los laboratorios nacionales medianos y pequeños con el objetivo de desarrollar la producción, importar maquinarias y fomentar la producción de drogas. Entre las diez empresas fundadoras estaba Sidus, junto con Bagó, Casasco y Craveri, entre otras (Correo Farmacéutico, 1978).

En 1964 el gobierno de Illia sancionó la Ley Oñativia que incluía un congelamiento de los precios, lo cual causó disconformidad entre los laboratorios, debido al aumento de los controles técnicos y económicos. Ese mismo año los fundadores de Sidus participaron activamente de la creación del Centro Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA), el cual agrupó a los grandes laboratorios nacionales que se oponían a la sanción de una ley de patentes sobre los medicamentos. En 1966, Onganía dejó sin efecto la Ley

---

<sup>22</sup> En el plano profesional, en 1958 se creó la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA separándose de la carrera de Medicina.

Oñativia, pero en 1970 el Estado intentó nuevamente controlar los precios. En este marco, en 1970, de las 20 empresas con mayores ventas, 13 fueron extranjeras (28% de las ventas) y 7 nacionales (14% de las ventas). Esta presencia de laboratorios de capitales nacionales era significativa si se la compara con otros países de América latina. Sin embargo, esto no significó que las firmas nacionales desarrollaran grandes esfuerzos innovativos para lanzar nuevos productos. Se calculaba que mientras las firmas extranjeras invertían en sus casas matrices aproximadamente el 11% de sus ventas en I+D, en las empresas nacionales ese porcentaje llegaba solo al 1%. Además estas carecían de áreas específicas destinadas para realizar actividades de I+D (Katz, 1974). Sidus no escapaba a esa tendencia propia de los capitales nacionales en el sector farmacéutico. Al igual que otras firmas medianas, se especializó en la duplicación y combinación de principios activos importados para comercializar medicamentos en el mercado local.

Entre 1973 y 1976 se congelan los precios de los fármacos y quiebran numerosos laboratorios nacionales. En ese período la industria farmacéutica en el país produce algunas drogas básicas como antibióticos, enzimas, alcaloides, vitaminas, hormonas y opacificantes.

En 1975 uno de los socios dueños de Sidus, Esteban Grau, se desvinculó de la compañía, quedando así la familia Argüelles como única propietaria. Ese año Sidus ocupaba el puesto N° 38 en el ranking de ventas (8 millones de dólares) y se comenzaba a destacar en la industria farmacéutica local. En este sentido, Antonio Argüelles ocuparía a mediados de la década de 1970 la presidencia de CILFA. El ascenso de Sidus no escapó al comportamiento de otras empresas de capitales nacionales, las cuales tuvieron en comparación con los laboratorios extranjeros i) un mayor ritmo de lanzamiento de productos al mercado que el promedio del lanzamiento de la rama; ii) gastos unitarios de comercialización mayores a los que realizó el promedio de los establecimientos del sector, a partir de canales de comercialización de visitadores médicos altamente capacitados; iii) precios promedio por fábrica que crecieron más rápidamente que los precios del sector en su conjunto, dado que los productos nuevos alcanzaron precios más altos que los que tuvieron más de un año (Katz et al., 1997). Mientras que las subsidiarias locales de firmas transnacionales importaron las materias primas desde sus casas matrices utilizando “precios de transferencia” más altos que los vigentes en mercados “no patentistas”, algunas

firmas de capital nacional optaron por importar la materia prima de países que no reconocían derechos de patente sobre el producto farmacéutico, como España o Italia<sup>23</sup>.

Por todo lo dicho, se puede afirmar que Sidus no se diferenció de las firmas medianas de capital nacional del sector en cuanto a los esfuerzos de innovación. En su historia, es difícil encontrar elementos explicativos anteriores a 1970 que hicieran suponer que fuera previsible la creación de una división interna de I+D de biológicos durante la década de 1980.

La hipótesis es que a mediados de la década de 1970 Sidus inició una relación comercial con la empresa Inmunoquemia S. A. que sería determinante en su trayectoria. El análisis de esa interacción es fundamental para entender por qué una empresa como Sidus decidió crear en 1980 un Área de Biotecnología integrada por científicos, incluso algunos doctores, para fabricar principios activos de origen biológico y realizar otras actividades de I+D (Véase Figura N° 1).

### **2.1.2. Inmunoquemia. empresa de científicos productora de biológicos.**

En 1966, el Dr. en Medicina Agustín Dalmasso<sup>24</sup> asumió el cargo de Jefe de la Sección de Inmunología del Instituto de Investigaciones Médicas (IIM)<sup>25</sup> de la Facultad de Medicina (UBA), un prestigioso centro de investigaciones dirigido por el médico Alfredo Lanari<sup>26</sup>. Recién llegado de una estadía formativa en Estados Unidos, contaba con financiamiento del *National Institute of Health* para investigar sobre la caracterización de los anticuerpos de pacientes chagásicos.<sup>27</sup> En este marco, Dalmasso convocó en 1967 al

---

<sup>23</sup> Italia implementó protección de los productos farmacéuticos a partir de 1978 (Henderson, et al., 1999. 279).

<sup>24</sup> En 1963 obtuvo su Doctorado en Medicina en la Universidad de Córdoba. Ese año partió a los Estados Unidos, donde se desempeñó como *Senior Researcher* en el Departamento de Patología Experimental del *Scripps Clinic and Research Foundation*, en la Jolla, California. A su regreso a la Argentina en 1966, se desempeñó como investigador de CONICET (CV Dalmasso Agustín).

<sup>25</sup> Actualmente Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”. En adelante IIM.

<sup>26</sup> Lanari era un reconocido investigador en el campo biomédico local que tuvo una actuación destacada en la institucionalización de la investigación clínica en el país. Entre otras cuestiones, promovió la creación del instituto mencionado y fue socio fundador de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Sobre su trayectoria se puede consultar Romero, 2008.

<sup>27</sup> Esta indagación se enmarcaba en el auge de los estudios inmunológicos sobre la estructura y función de los anticuerpos que, para esos años, habían establecido la existencia de cinco clases de inmunoglobulinas en los líquidos orgánicos humanos. Las inmunoglobulinas son moléculas proteicas. Las clases fueron denominadas A, D, E, G y M.

médico Carlos Inglesini<sup>28</sup>, Jefe de la Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital Durand, quien quedó encargado del dosaje (medición) de las inmunoglobulinas Ig A, Ig G e Ig M en pacientes chagásicos (Lelchuck et al., 1970). Para ello, debió poner a punto localmente el método de “inmunodifusión radial” (IDR), desarrollado dos años antes en Estados Unidos. La utilización de este método requería el empleo de algunos reactivos, como antisueros específicos (sustancias proteicas que se producen en respuesta a un estímulo antigénico) para cada una de las inmunoglobulinas.

En el mismo IIM, el Dr. en Medicina José Ejden,<sup>29</sup> Jefe del Laboratorio de Microbiología y Serología, utilizaba reactivos para hacer cuantificaciones en sus investigaciones sobre métodos inmunológicos aplicados a la hidatidosis (Ejden y Lanari, 1961).

Debido a la dificultad económica para importar esos insumos y reactivos de diagnóstico que no se producían en el país, Inglesini y Ejden habían comenzado a fabricarlos en pequeña escala para trabajar en sus respectivos laboratorios del IIM.

Ambos notaron que otros investigadores y médicos clínicos les solicitaban los reactivos, por lo cual decidieron, en 1968, asociarse para crear la firma Inmunoquemia con el objetivo, en principio, de producir los reactivos y diagnósticos inmunológicos vinculados a las líneas de investigación seguidas por cada uno en el IIM. La inversión inicial provino de ambos socios y el laboratorio se ubicó en una casa del barrio de Villa Crespo, Capital Federal. En los primeros tres años fue fundamental el asesoramiento científico que el inmunólogo Dalmaso prestó a los jóvenes investigadores que se iniciaban en la actividad empresarial<sup>30</sup>.

La creación y funcionamiento de esta pequeña empresa tuvo como característica central la doble pertenencia de sus miembros directivos, así como la de gran parte de su

---

<sup>28</sup> En 1959 se graduó como médico en la UBA. En 1964 obtuvo el título de “Especialista en enfermedades alérgicas” (Ministerio de Acción Social y Salud Pública). En 1967 ocupaba el cargo de Jefe de la Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital Durand (CV Inglesini Carlos).

<sup>29</sup> En 1962 obtuvo su Doctorado en Medicina en el IIM. Alfredo Lanari dirigió sus investigaciones sobre aspectos inmunológicos de la hidatidosis y bajo su guía fue becado a especializarse en inmunología en París (Francia). A su regreso, fue docente de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina (UBA) e Investigador de CONICET (1964-1967). Entre 1960 y 1969 fue Jefe del Laboratorio de Microbiología y Serología del IIM. Entre 1967-1969 fue Director de Investigaciones del Instituto “Dr. Mario Fatała Chaben”, donde desarrollaba investigaciones sobre chagas (CV Ejden José).

<sup>30</sup> Hay que tener en cuenta que Dalmaso regresaba de trabajar en Estados Unidos, donde se estaban produciendo este tipo de iniciativas privadas emprendidas por científicos. El apoyo de una figura académica reconocida como Dalmaso fue muy importante para los jóvenes médicos, insertos en un contexto local donde la doble pertenencia al ámbito académico y sector privado era sancionada negativamente, tanto por las instituciones como por los colegas académicos.

personal, a los ámbitos académico e industrial<sup>31</sup>. Esto les permitió establecer fluidos vínculos con investigadores de centros públicos de investigación en ciencias biomédicas (como el IIM, la Academia Nacional de Medicina y el Instituto Roffo) y de sociedades científicas (como la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología, el Club de Inmunología y la Sociedad Argentina de Investigación Clínica), que se tradujeron en la posibilidad de generar interacciones con el sector científico-tecnológico del país para complementar tareas de desarrollo y producción en el sector farmacéutico<sup>32</sup>.

La empresa produjo y comercializó inicialmente productos que estaban vinculados con las líneas de investigación de sus socios fundadores, incluyendo los antisueros humanos<sup>33</sup> mencionados, placas “Inmuno-Quant” para el dosaje de las diferentes inmunoglobulinas (obtenidas en base al método de la IDR) e inmunodiagnósticos para las enfermedades de hidatidosis, chagas, toxoplasmosis y sífilis.

Sus clientes, en esta primera etapa eran centros de investigación (Facultad de Medicina, IIM, Academia Nacional de Medicina), hospitales (Hospital Ferroviario, Hospital Aeronáutico, Hospital Militar, Hospital Naval), organismos estatales (Ministerios de Bienestar Social de las provincias de Buenos Aires, Córdoba y Mendoza) y laboratorios privados. También exportaron a Uruguay y Brasil.

Además, contaba con tres empresas que distribuían sus productos en el mercado farmacéutico local. Polimetrón, Lutz Ferrando y Química Erovne. La comercialización de los reactivos inmunológicos se vio favorecida por restricciones a la importación<sup>34</sup> y el aumento de la cotización de las divisas, lo que llevó a que los productos similares que se importaban fueran perdiendo mercado frente a los precios más competitivos de Inmunoquemia.

La trayectoria de la empresa durante la década de 1970 marca un aumento considerable tanto en su cartera de clientes –pasó a incluir a laboratorios farmacéuticos

---

<sup>31</sup> En este sentido, la creación de Inmunoquemia, como empresa de investigadores, si bien era una experiencia muy atípica en el contexto local, constituye un caso similar a una tendencia que comenzaba a manifestarse en Estados Unidos. Durante la década de 1970 surgieron en ese país diversas empresas de este tipo como iniciativa de científicos formados en laboratorios universitarios y públicos que decidieron participar de las Nuevas Firmas de Biotecnología con la intención de desarrollar nuevos procedimientos y productos para patentar y luego vender o licenciar (Arora y Gambardella, 1990 y Pisano, 1991).

<sup>32</sup> Por ejemplo Inmunoquemia fue asesorada por becarios de CONICET en técnicas inmunoquímicas y en el control de calidad de reactivos de diagnósticos. Esta relación era de carácter informal dado que CONICET no contemplaba que su personal brinde ese tipo de servicios a empresas en la década de 1970.

<sup>33</sup> Se inyectaban inmunoglobulinas humanas, Ig A, Ig G e Ig M en conejos, después se tomaba suero de estos animales y se purificaba.

<sup>34</sup> Burachik y Katz señalan que una de las principales características del marco institucional y regulatorio del mercado farmacéutico local en esos años era “el mantenimiento de un alto nivel de protección arancelaria –o, prohibición lisa y llana de importación en algunos casos– para la producción doméstica de materias primas farmacéuticas” (1997. 86).

nacionales medianos y grandes— como en su línea de productos, que al desarrollo y producción inicial de inmunodiagnósticos sumó crecientemente el de medicamentos biológicos. Este aspecto fue clave en el crecimiento de la firma, pues el desarrollo y producción de fármacos de origen biológico estaba relativamente poco explotado en la industria farmacéutica Argentina, en la que primaba el fraccionamiento y comercialización de principios activos farmo-químicos importados, incluso en el caso de los laboratorios más importantes (Katz, 1974).

La primera experiencia de la firma en este terreno la constituyó la producción de vacunas bacterianas a partir de una solicitud de la farmacéutica Instituto Massone. A principios de la década de 1970, Inglesini y Ejden fueron contactados por un colega<sup>35</sup> del IIM para que asesoren a esta empresa en la importación de gérmenes de Italia con el objeto de comercializar fármacos con vacunas bacterianas. Inglesini y Ejden, por el contrario, propusieron al Instituto Massone desarrollar y producir ellos mismos las vacunas bacterianas.

Como resultado, el Instituto Massone comenzó a comercializar en 1971 el producto “Inmunoral -L”, una vacuna en gotas compuesta de un lisado bacteriano (antígenos bacterianos obtenidos de varios tipos de gérmenes), indicado como estimulante inmunológico para el tratamiento de afecciones alérgicas e infecciones.

Seguidamente, la firma desarrolló un principio activo de origen biológico que se constituyó en una innovación a nivel internacional, la inmunoglobulina A secretora (Ig As). La Ig As es una proteína cuyo papel en la defensa inmune ante infecciones de la mucosa, asociada a su capacidad para bloquear y neutralizar los antígenos virales y bacterianos, había sido estudiada durante la década de 1960<sup>36</sup>.

Un aspecto esencial en el proceso de producción de este medicamento venía dado por la utilización de calostro humano. Para la obtención de este insumo biológico la firma realizó convenios con algunas maternidades y áreas de neonatología, quienes proveían calostro obtenido a partir de leche de madres recientes, que habitualmente se descartaba. Sobre la base de este tipo de convenios, la empresa fue desarrollando un *know how* para construir una sólida red de proveedores de insumos biológicos que sería crucial para su desenvolvimiento posterior. Una vez obtenido el calostro, este era sometido a un proceso que comprendía catorce etapas donde se incluía centrifugación, filtración, concentración,

---

<sup>35</sup> Horacio Heller, por entonces Jefe de Residentes del IIM y Director Médico del Instituto Massone.

<sup>36</sup> En el mercado no existían medicamentos comercializados que contuvieran la Ig As. El principio activo de Inmunoquemia constituía una variación con respecto a la Ig A que se producía en otros países, la cual provenía de la sangre y se administraba en forma inyectable.

dosaje de proteínas, cromatografía, esterilización y purificación del insumo biológico.

Tras esa experiencia inicial en la producción de medicamentos biológicos, la firma se propuso ampliar sus líneas de productos farmacéuticos más allá de los inmunodiagnósticos. Esto la orientó a contar con instalaciones adecuadas a tal fin, con un espacio más amplio y mayores niveles de seguridad. Para ello, en 1972 los dueños compraron con fondos de la empresa una casa de tres pisos ubicada en el barrio Parque Chas, Capital Federal, que fue readaptada para convertirla en la nueva planta. La equiparon progresivamente con centrífuga, peachimetro, banco de flujo laminar y espectrofotómetro. Asimismo, adquirieron un terreno en la provincia de Buenos Aires que les permitió establecer un pequeño bioterio –contaba con cabras y conejos– empleado para la obtención de insumos biológicos y el desarrollo de ensayos clínicos.

En este marco, Inmunoquemia inició el desarrollo y producción de la Ig As en diferentes presentaciones (aerosol, nebulización y gotas nasales) que eran prescriptas para tratar afecciones del tracto respiratorio. A partir del desarrollo y producción de la Ig As como producto de aplicación local, la empresa obtuvo reconocimiento científico y réditos comerciales, situación que se inscribía en la mencionada doble pertenencia de sus miembros. Así, por un lado, sus integrantes publicaron artículos científicos a partir de ensayos clínicos (Asrilant e Inglesini, 1977) y obtuvieron premios de la Academia Nacional de Ciencias (1971) y de la Academia Americana de Pediatría (1974). Por otro lado, se elaboraron varios productos en base a la Ig As y el lisado bacteriano –solos o combinados–, que fueron vendidos o licenciados a firmas farmacéuticas medianas de la Argentina como Massone<sup>37</sup>, Raffo<sup>38</sup>, IMA<sup>39</sup>, Sidus<sup>40</sup>, Exa<sup>41</sup> y Beta<sup>42</sup>.

En la expansión de la firma durante la década de 1970 fue fundamental la relación comercial que estableció con el médico, consultor y empresario Julio Rodríguez Espósito<sup>43</sup>. Este asesoró a Inmunoquemia en el diseño de estudios clínicos, la presentación de monografías ante las autoridades del Ministerio de Salud Pública y fundamentalmente viabilizó –a cambio de regalías– la relación comercial de la firma con las farmacéuticas. Precisamente él fue el que realizó las gestiones para que Sidus, a partir de 1973 comprara un producto a Inmunoquemia que tenía como principios activos la Ig As y el lisado

---

<sup>37</sup> A partir de 1971, además de “Inmunoral –L” (gotas uso oral; lisado bacteriano), el “Mucogamm A-11” (aerosol y nebulización; Ig As + lisado bacteriano).

<sup>38</sup> A partir de 1972 “Inmunoral –L”.

<sup>39</sup> A partir de 1972 “Nebul” (nebulización; Ig As + lisado bacteriano).

<sup>40</sup> A partir de 1973 “Secregam” (nebulización y gotas; Ig As + lisado bacteriano + lisozima); 1974 “Inmunogamma” (bebible; Ig As).

<sup>41</sup> A partir de 1974 “Gammanova” (gotas; Ig As + lisozima).

<sup>42</sup> A partir de 1975 “B.I.M.” (gotas uso oral; lisado bacteriano).

<sup>43</sup> Posteriormente, Presidente durante muchos años de Laboratorios Raffo.

bacteriano. Sidus lo comercializó con el nombre de Secregamm (bajo dos presentaciones, en gotas y nebulizaciones) (véase Figura N° 5).

**Figura N° 5 - Publicidades de SECREGAM (Ig As) de Sidus**

**SECREGAM**  
Doble novedad terapéutica que aprovecha los últimos avances de la inmunología para lograr soluciones definitivas en la infección respiratoria.

**SECREGAM**  
**GAMMA GLOBULINA DE LAS SECRECIONES (IgA-11S)**  
para curar la infección presente.

**ANTIGENOS BACTERIANOS POR VIA NASAL**  
única vía útil para crear defensas en la mucosa.

**SECREGAM**  
Gotas nasales que curan la infección respiratoria

**inmunoterapia local activa y pasiva**

**SIDUS**

Fuente. Revista Orientación Médica, N° 1142, Marzo de 1976.

**SIDUS**

INFORMACION SIDUS

**secregamm**

**NUEVO PRODUCTO**

Los procesos cefarales agudos y crónicos, tales como rinitis, sinusitis, faringitis, anginas a repetición, bronquitis, etc., son producidos por diversos gérmenes patógenos, cuya puerta de entrada al organismo es la mucosa de las vías aéreas superiores.

Los últimos resultados de la investigación desarrollada en el campo de la Inmunología —irrazada rama de la Ciencia Médica— brindaron una clara explicación a los reiterados fracasos que se deben lamentar en la terapéutica de estas afecciones. Con modernos micrométodos de inmunodifusión pudo demostrarse que las secreciones de las mucosas respiratorias contienen una gamma globulina especial (IgA-11S) que se erige como barrera defensiva frente a los diversos agresores víricos o bacterianos. Ya en el campo clínico, se supo que estas infecciones respiratorias se cronican en aquellas personas que presentan una baja concentración de IgA-11S en sus secreciones respiratorias.

Por otra parte, se pudo comprobar que la tasa de anticuerpos IgA-11S en las secreciones no se modifica en absoluto por medio de las vacunaciones generales, ya sea por vía oral o parenteral. El único método eficaz para incrementar la concentración de IgA-11S en las secreciones respiratorias es administrar los antígenos por vía local, es decir, bajo la forma de gotas nasales o nebulizaciones.

SECREGAM constituye una doble novedad terapéutica que permite lograr una solución definitiva en las infecciones respiratorias más comunes. SECREGAM contiene IgA-11S y antígenos bacterianos y se aplica directamente sobre la mucosa respiratoria. De esta forma, SECREGAM restablece de inmediato la normal concentración de IgA-11S y, por otra parte, estimula localmente la mucosa con antígenos bacterianos, logrando normalizar a largo plazo la concentración de anticuerpos IgA-11S en las secreciones. En otras palabras, SECREGAM vacuna a la mucosa por la única vía efectiva y, hasta que la inmunidad se desarrolla, aporta la gamma globulina secretoria para curar la enfermedad presente.

La posología de SECREGAM es de 2 a 3 gotas en cada fosa nasal, 2 a 3 veces por día; el tratamiento se mantendrá durante 10 días en los casos agudos y durante 30 días en los casos crónicos o repetitivos. Estas series deberán repetirse después de 1 mes de intervalo para consolidar los resultados.

SECREGAM puede también nebulizarse a razón 2 cc. por día durante 10 días.

En los lactantes debe utilizarse la mitad de la dosis, con igual esquema de tratamiento.

Las gotas nasales de SECREGAM se presentan en 1 envase con 1 frasco ampolla liofilizado y 1 frasco gotero; SECREGAM nebulizaciones en 1 envase con 2 frascos-ampolla liofilizados y 2 ampollas diluyentes.

Fuente. Correo Farmacéutico (Órgano de la Confederación Farmacéutica y Bioquímica Argentina), N° 92, Mayo 1976.

A partir del año 1973 la relación entre Inmunoquemia y Sidus se iría profundizando (Véase Figura N° 1). Tal es así, que los directivos de Sidus no solo operaban como compradores de los productos biológicos, sino que también influían sobre las características de los nuevos fármacos que elaboraba Inmunoquemia<sup>44</sup>.

De esta manera, Inmunoquemia se fue constituyendo durante la década de 1970 como un actor pequeño pero dinámico en el mercado farmacéutico local, convirtiéndose, a un tiempo, en proveedora y asesora de laboratorios más grandes en cuanto a los nuevos productos biológicos. Esto implicaba la realización de una serie de tareas heterogéneas. Entre ellas se destacan, en primer lugar, llevar adelante las investigaciones clínicas necesarias para la aprobación de los nuevos productos por parte de la Secretaría de Estado de Salud Pública (dependiente del Ministerio de Bienestar Social de la Nación). Con ello,

<sup>44</sup> Por ejemplo, los directivos de Sidus propusieron a los de Inmunoquemia que desarrollen un producto bebible para lactantes a base de Ig As, con actividad antiviral y antibacteriana para regular la microflora intestinal. El producto llamado "Inmunogamma" fue comercializado por Sidus a partir de 1974 —durante poco tiempo.



los medicamentos vendidos a los laboratorios venían acompañados del número de certificado correspondiente para su comercialización.

En segundo lugar, la empresa facilitaba a sus clientes los protocolos necesarios para la realización de diversos controles estándares de los medicamentos (por ejemplo, testeos de estabilidad, esterilidad, valoración, identificación)<sup>45</sup>.

En tercer lugar, dado que los principios activos biológicos que producía Inmunoquemia no eran muy conocidos por la industria local, en muchos casos la empresa asesoraba a los laboratorios más grandes en cuestiones que abarcaban desde las indicaciones posibles del producto y su posología hasta el tipo de publicidad a utilizar.

En cuarto lugar, en la mayoría de los casos Inmunoquemia se encargaba del proceso de liofilizado<sup>46</sup> del producto, ya sea haciéndolo ella misma o tercerizando esta fase de la producción galénica en el laboratorio IMA. De esta manera, los clientes de Inmunoquemia asumían exclusivamente las tareas vinculadas al empaquetado y comercialización del producto.

En la expansión de la firma fue determinante el cargo que ocupó Ejden en esos años (1969-1972) como Jefe del Departamento de Biología del Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología de la Secretaría de Estado de Salud Pública de la Nación, en donde adquirió un *know how* clave como la confección de las monografías y un conjunto de vínculos personales que le facilitaron a Inmunoquemia la aprobación de nuevos productos, trámite que era calificado de “burocrático” y “engorroso” por parte de las cámaras empresarias del sector (CAEME y COOPERALA)<sup>47</sup>.

De esta manera y tal como se observa en los siguientes cuadros, la firma logró un crecimiento económico abrupto a mediados de la década de 1970<sup>48</sup>.

---

<sup>45</sup> Para este tipo de desarrollos Inmunoquemia solía recurrir al asesoramiento de centros públicos de investigación. Por ejemplo al Centro de Virología Animal (CEVAN-CONICET).

<sup>46</sup> El proceso de liofilizado da por resultado la eliminación del agua en el medicamento, generando de esta manera un producto más estable.

<sup>47</sup> Esto se dio a partir de 1968 cuando, según Pfeiffer y Campins, “se produjo un fenómeno de burocratización en las tramitaciones para aprobar nuevos medicamentos” (2002. 43). Los trámites podían demorar, según estas autoras, hasta 21 meses para ser aprobados por Salud Pública.

<sup>48</sup> Aclaraciones para este cuadro y los siguientes. el Balance 1974 abarca solo 4 meses (1 de Junio al 30 de septiembre de 1974). Para el cálculo a valores constantes de 1974 se consideró la inflación medida por el índice de precios al consumidor (ipc - INDEC) correspondiente al año comercial de la firma. 1975, 139; 1976, 177; 1977, 102.

**Cuadro N° 1 - Ventas anuales de Inmunoquemia (en pesos)**

<b>Año</b>	<b>Evolución de las ventas a valores constantes de 1974</b>	<b>Tasa de variación neta de ventas con respecto al año anterior</b>	<b>Tasa de variación neta de ventas 1977-1974</b>
1974	450.443		
1975	2.409.700	435	
1976	5.478.564	127	
1977	8.142.620	49	1.708

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de Balances de Inmunoquemia (Inspección General de Justicia).

El nivel de las ventas entre 1974 y 1977 aumentó significativamente, dando cuenta de un proceso de creciente penetración en el mercado de los biológicos. Las tasas de crecimiento interanuales se mantuvieron elevadas. El incremento neto de las mismas en esos años fue de un 1.708%

**Cuadro N° 2 - Ganancias netas anuales de Inmunoquemia (en pesos)**

<b>Año</b>	<b>Evolución de la ganancia neta a valores constantes de 1974</b>	<b>Tasa de variación neta de la ganancia neta con respecto al año anterior</b>	<b>Tasa de variación neta de ganancia 1977-1974</b>
1974	46.984		
1975	688.120	1.365	
1976	1.690.990	146	
1977	2.186.807	29	4.554

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de Balances de Inmunoquemia (Inspección General de Justicia).

Las ganancias netas<sup>49</sup> anuales evolucionaron superando ampliamente la tasa de incremento de las ventas. La tasa interanual de variación de las ganancias netas se mantuvo positiva. El incremento neto de la ganancia neta entre 1974 y 1977 ascendió a un 4.554%.

**Cuadro N° 3 - Rentabilidad sobre ventas anuales de Inmunoquemia (en pesos)**

<b>Año</b>	<b>Ventas a valores de 1974</b>	<b>Ganancias netas a valores de 1974</b>	<b>Rentabilidad sobre ventas</b>
1974	450.443	46.984	10,4
1975	2.409.700	688.120	28,5
1976	5.478.564	1.690.990	30,9
1977	8.142.620	2.186.807	26,9

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de Balances de Inmunoquemia (Inspección General de Justicia).

<sup>49</sup> Se consideró la ganancia neta del ejercicio (antes de impuesto a las ganancias).

La relación entre las ventas y las ganancias netas fue mejorando significativamente entre 1974 y 1976, alcanzando el 30,9% en 1976.

Otro indicador del crecimiento de la firma es el hecho de que el capital social prácticamente se duplicó –a valores constantes– entre 1974 y 1977. Los ingresos económicos eran de tal magnitud que los directivos de la firma iniciaron en 1975 los trámites para la instalación de una planta industrial en la ciudad de Miramar (Partido de General Alvarado, Pcia. de Buenos Aires) bajo una Ley de Promoción Industrial.

En 1975, momento en que se inicia la colaboración con miembros del Instituto Roffo, la firma estaba constituida por 20 profesionales (varios de ellos vinculados al IIM) y se organizaba de la siguiente manera. Inglesini como responsable de la producción de Ig As, Ejden como responsable de la producción de vacunas bacterianas y ambos colaboraban en la producción de los reactivos inmunológicos. Hacía dos años que se había incorporado como socio minoritario el Lic. en Química Alberto Díaz<sup>50</sup>, quien también provenía del ámbito académico y se había desempeñado en el IIM realizando investigaciones en el área de inmunología. Díaz estaba a cargo de la producción de reactivos. Le seguían en la estructura organizacional un Director de Administración y Ventas<sup>51</sup> y una Directora Técnica<sup>52</sup>. En las áreas de desarrollo y producción ocupaban puestos de trabajo químicos, biólogos, médicos y técnicos.

En el marco de los fluidos vínculos que mantenían los directivos de Inmunoquemia con institutos, centros públicos de investigación en ciencias biomédicas y sociedades científicas, en 1976 se relacionaron con investigadores de la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo. Decidieron producir interferón humano a través del cultivo de leucocitos en gran escala y avanzar hacia su eventual comercialización en el mercado

---

<sup>50</sup> Obtuvo en 1967 el título de Lic. en Química en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA). Posteriormente se desempeñó como becario CONICET en el IIM (1968-1972), donde se especializó en inmunología bajo la dirección de Agustín Dalmasso. En 1970 realizó en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de la Fundación Campomar el primer curso de Biología Molecular de la Argentina, dictado por Luis Leloir. A partir de una beca externa de CONICET, entre 1972-1974 se especializó en el Instituto de Microbiología de la Facultad de Ciencias de París, Francia. A su regreso ingresó a Inmunoquemia. La decisión de Díaz de “trabajar en la industria” se vinculaba a su visualización de las perspectivas inciertas que presentaba la carrera de investigador de CONICET no acordes al nivel de sus expectativas (Entrevista a Díaz, Mayo de 2005). Simultáneamente se desempeñaba como Jefe de Trabajos Prácticos en Química Biológica en el IIM, publicaba en revistas nacionales e internacionales, tomaba cursos y participaba –junto a Inglesini y Ejden- del Club de Inmunología y de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (CV Díaz Alberto).

<sup>51</sup> Alejandro Fagioli, Lic. en Relaciones Públicas, accionista minoritario, contaba con amplia experiencia en la gestión de empresas farmacológicas, dominaba aspectos contables y administrativos a partir de su anterior trabajo en el Instituto Massone. Estas capacidades fueron relevantes para complementar las habilidades de investigación de los directivos de la firma.

<sup>52</sup> La Dra. Margarita González Pérez, ex-investigadora del IIM.

farmacéutico de la Argentina (Véase Box N° 2). En esta interacción participaron activamente la bióloga Nuria Cortada de De la Peña por el lado del instituto público Roffo, y el químico Alberto Díaz que asumiría el rol de responsable del área de producción de interferón por el lado de Inmunoquemia.

**Box N° 2**  
**Emergencia y desarrollo del interferón en el contexto internacional.**  
**“la promesa del interferón”**

La proteína interferón fue descrita por primera vez en 1957 por Alick Isaacs y Jean Lindenmann del *National Institute for Medical Research*, Londres, Gran Bretaña. Mientras estudiaban en su laboratorio la acción de ciertos virus sobre embriones de pollo observaron que había una sustancia biológica que interfería en el crecimiento de los virus, por lo cual la denominaron “interferón”.

A partir de ese momento, comenzaron a realizarse investigaciones que fueron conformando al interferón durante las décadas de 1960 y 1970 tanto en un objeto de indagación para las ciencias biológicas, como así también en una sustancia de potencial uso terapéutico.

En primer lugar, surgieron un conjunto de investigadores que se fueron constituyendo en referentes sobre el estudio del interferón. Se destacan el británico Norman Finter, el finlandés Kari Cantell, el sueco Hans Strander, los franceses Ion Gresser y Charles Channy –con quien trabajaban los argentinos Ernesto<sup>53</sup> y Rebeca Falcoff–, los estadounidenses Tom Merigan y Sam Baron, el checo Jan Vilcek, el soviético Soloviev y los japoneses Nagano y Kishida. Estos investigadores de diferentes disciplinas biológicas crearon espacios específicos de intercambios sobre el estudio del interferón. *workshops*, congresos internacionales y *journals* (Cantell, 1999 y Pieters, 2005).

En segundo lugar, estos investigadores fueron construyendo ciertos problemas comunes relacionados a ese campo de estudios. i) la necesidad de obtener un sistema que permitiera aumentar la cantidad y calidad del interferón humano producido; ii) el establecimiento de patrones de referencia aceptados internacionalmente para cuantificar el interferón obtenido (titulación), y así facilitar la comparación; iii) la realización de las investigaciones pre-clínicas (en animales) y clínicas (en humanos) para analizar su efectividad terapéutica en diferentes afecciones y iv) la caracterización de los diferentes tipos de interferón (Pieters, 2005).

i) Con respecto al sistema empleado para su producción, durante la década de 1960 hubo dos corrientes, entre aquellos que sostenían que se debía generar interferón fuera del cuerpo para aplicarlo en forma externa y quienes proponían que lo mejor sería estimularlo de manera endógena al cuerpo. Se fue imponiendo la primer opción, la cual incluía dos fases. inducción y liberación. La inducción consiste en la capacidad para hacer expresar interferón en células cultivadas *in vitro*, tarea que se constituyó como la más ardua, debido a las escasas cantidades que se obtenían. Las líneas de investigación se abocaron a generar sistemas experimentales que utilizaban diferentes combinaciones de virus inductores (virus Sendai, Newcastle, etc.) y cultivos celulares (fibroblastos, leucocitos, linfocitos). El sistema que se fue consolidando fue el de Cantell, que incluía cultivo de leucocitos con virus Sendai como inductor.

ii) La titulación del interferón consistía en la determinación de la actividad específica del interferón producido por cada investigador, a partir de medir la resistencia a los virus que adquieren las células luego del tratamiento con diluciones de una muestra de interferón. Esto implicaba la realización de bioensayos donde había que escoger un virus que sea a la vez infectivo para las células que se emplearan y sensible a la acción antiviral del interferón. Hubo un interés creciente en hacer comparables los resultados de los experimentos. Para esto se debatió hasta mediados de la década de 1970 qué muestra de interferón utilizarían los investigadores como patrón de referencia para expresar en forma uniforme la cantidad y calidad del interferón obtenido. Para ello, se produjo una serie de ampollas en las que se acordó una cantidad arbitraria de unidades de interferón poseídas y, finalmente, se distribuyó a los diferentes laboratorios en el mundo. Este proceso se estabilizó con la adopción como patrón del interferón producido por Cantell.

<sup>53</sup> Ernesto Falcoff era un investigador argentino que emigró a París durante la década de 1960, en donde desarrolló una carrera científica trabajando junto a su mujer. Previo a su viaje realizó en la Argentina un curso de cultivo de tejidos *in vitro* en el laboratorio de Eugenia Sacerdote de Lustig en el Instituto Roffo.

iii) En relación con las investigaciones clínicas, se realizaron en esos años experimentos que pretendían demostrar la efectividad del interferón en materia terapéutica. Por un lado, en afecciones virales (provocadas por virus herpes, influenza, poliomelitis), al encontrarle propiedades para intervenir intracelularmente en la replicación del ciclo viral (se creía que podría llegar a transformarse en un “antibiótico para los virus”). Por otro lado, se lo utilizó en algunos tipos de cáncer (leucemias, osteosarcomas). El interferón se constituía no solo un agente antiviral, sino también un potencial antitumoral activo. Esta esperanza se alimentó a partir de encontrarle algunas propiedades para controlar la replicación de las células. Así, durante la década de 1970 se presentaron resultados que se creían alentadores en esas dos aplicaciones. Sin embargo, debido a las dificultades tanto para obtener grandes cantidades de interferón como para establecer patrones comunes internacionales para la titulación, las investigaciones clínicas fueron muy reducidas y estuvieron acotadas principalmente al desarrollo de estudios en animales.

iv) Finalmente, en cuanto a la clasificación de los diferentes tipos de interferón, hacia fines de la década de 1970 se llegó a un consenso internacional en la existencia de tres grandes tipos de interferones humanos, que difieren entre sí por ciertas propiedades fisicoquímicas, su actividad biológica, los inductores que se usan para su producción y las células de donde se obtienen. El interferón alfa HuIFN- $\alpha$  (compuesto por una familia de interferones relacionados) el cual es producido por leucocitos. El interferón beta HuIFN- $\beta$ , producido por fibroblastos y el interferón gamma HuIFN- $\gamma$ , producido por linfocitos T (OMS, 1982).

Se destaca que hasta aproximadamente el año 1978, no hubo un gran aporte privado ni estatal para la investigación sobre el interferón, con la excepción de Finlandia (en donde la producción de interferón se convirtió en una política de Estado que involucró fuertemente a la Cruz Roja), URSS, Yugoslavia y Cuba donde hacia fines de la década de 1970 y principios de 1980 se comenzó a utilizar en las políticas públicas de esos Estados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas virales (Cantell, 1999 y García Fernández y Chassagnes Izquierdo, 2002).

Se destaca finalmente que durante las décadas de 1960 y 1970 la mayor parte del interferón se utilizaba solo en ensayos clínicos, prácticamente no se comercializó en mercados farmacéuticos de países desarrollados hasta mediados de la década de 1980.

### **2.1.3. La Sección de Cultivo de Tejidos en el Instituto de Oncología “Angel H. Roffo”. la producción de interferón en pequeña escala.**

Eugenia Sacerdote de Lustig, una médica italiana exiliada en la Argentina durante el régimen de Mussolini, comenzó en 1941 a desarrollar actividades científicas en el país (Sacerdote de Lustig, 2005). Su inserción en el medio científico local estuvo fuertemente asociada al empleo del cultivo de tejidos *in vitro*, una técnica prácticamente no utilizada en Argentina hasta ese momento (Buschini, 2007) (Vease Box N° 3).

#### **Box N° 3 Cultivo de Tejidos**

El cultivo de tejidos es una técnica de investigación biológica que consiste en extraer tejido animal (de embriones o adultos) y colocarlo en una placa de cristal (limpia y bacteriológicamente estéril) que es cubierta con un medio nutritivo, hecho que permite que la célula viva y manifieste sus propiedades biológicas por fuera del organismo. Con ello, se hace posible el estudio del comportamiento celular –desarrollo, nutrición, metabolismo, etc.– en un medio controlado y en el tiempo. La técnica fue desarrollada originalmente por Ross Harrison en el año 1907 y posteriormente modificada a lo largo del siglo XX por diversos investigadores. Luego de la Segunda Guerra Mundial, esta técnica adquirió un gran uso en las ciencias biológicas, en especialidades tan diferentes como la embriología, la virología, la biología del desarrollo y la investigación oncológica (Landecker, 2007 y Lodish et al., 2003).

Después de desempeñarse en varios institutos reconocidos del país, en 1966 Sacerdote de Lustig se estableció con exclusividad en el Instituto Roffo. Allí, a partir de ocupar el cargo de Directora de Investigaciones, desarrolló una línea de investigación sobre biología celular del cáncer. En dicho instituto, Sacerdote de Lustig formó una importante cantidad de colaboradoras<sup>54</sup>. Nuria Cortada de De la Peña, una de sus becarias, siendo estudiante se interesó por el interferón y en 1965 realizó sobre ese tema su monografía obligatoria para obtener su licenciatura en biología en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN-UBA).

Bajo la dirección de Sacerdote de Lustig, a partir de 1967 se desempeñó en forma paralela en los institutos Malbrán y Roffo, donde inició su formación en virología y biología celular (especialmente cultivos de células *in vitro*), dos áreas de conocimiento relevantes para investigar sobre interferón.

En el marco de estas experiencias realizó sus primeros trabajos de investigación, que estuvieron asociados al papel del ADN como inductor del interferón en células animales *in vitro*, un tema que estaba siendo estudiado por los referentes de la especialidad (Véase Box N° 2). Estas investigaciones iniciales tenían una justificación vinculada con el estudio del cáncer, especialmente en aquellos aspectos asociados a la relación entre virus y cáncer.<sup>55</sup>

Fue nombrada Jefa de la Sección de Cultivo de Tejidos e inició los trabajos para su tesis de doctorado<sup>56</sup> –siempre bajo la dirección de Sacerdote de Lustig– en Ciencias Biológicas. Se presentó a la FCEN en 1973 –ese mismo año ingresó a la Carrera de Investigador Científico del CONICET– y llevó por título “Interferón. su inducción y relación con los procesos neoplásicos humanos”. La tesis, por un lado, resumía las diferentes indagaciones sobre el interferón desarrolladas en los últimos años, y agregaba aspectos nuevos, cruciales en el contexto de la posterior vinculación con miembros de Inmunoquemia. En una de las secciones se daba cuenta, por primera vez en el contexto local, de la producción de interferón en cultivos celulares humanos.

---

<sup>54</sup> El desarrollo de ese grupo de investigación se vio favorecido por la consolidación de un sistema público de financiamiento que incluía tanto la existencia de becas como de subsidios de investigación provenientes de organismos como el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas (CONICET), la Universidad de Buenos Aires (UBA), la Liga Argentina de Lucha Contra el Cáncer y la Asociación Argentina del Cáncer.

<sup>55</sup> Puesto que se buscaba indagar si los ácidos nucleicos tumorales generaban un interferón específico (con un peso molecular particular) que pudiera a su vez ser utilizado como inhibidor de aquellos tumores de origen viral (Sacerdote de Lustig, 1968).

<sup>56</sup> Entre 1968 y 1970 Cortada de De la Peña obtuvo becas que le permitieron continuar su formación en virología en general, y en la producción del interferón en particular. Así, en primer lugar, obtuvo una beca de la UBA para formarse en virología en la ciudad de Córdoba. En segundo lugar, obtuvo una beca externa, mediante la que realizó un curso de virología de la UNESCO en Checoslovaquia.

En el Instituto Roffo, de esta manera, se comenzaban a generar las condiciones para la creación de un sistema experimental que permitiera producir interferón humano. Debido a que, internacionalmente, dicho sistema no se encontraba fuertemente estandarizado, se ensayaron en base a la literatura existente sobre el tema “varios sistemas humanos-virus-células a fin de determinar cual de ellos [...] proveería de un interferón de título elevado y que fuera de fácil reproducibilidad” (Cortada de De la Peña 1973. 65). Se experimentó con tres métodos de producción de interferón. Finalmente, se analizó el efecto del virus Sendai (Parainfluenza tipo I) sobre cultivos de leucocitos humanos. Este último fue el sistema elegido, debido a que, por un lado, mostraba los mayores niveles de actividad antiviral (titulación) y, por otro lado, razones prácticas asociadas a la conveniencia de emplear el virus Sendai como inductor (Cortada de De la Peña 1973. 67). De esta manera, el Instituto Roffo fue el lugar donde se produjo por primera vez en la Argentina interferón humano. El sistema elegido fue justamente uno de los métodos de producción de interferón que se estaba comenzando a estabilizar en el contexto internacional, fundamentalmente a partir de las investigaciones del finlandés Kari Cantell (Véase Box N° 4).

**Box N° 4**  
**El método de Kari Cantell**

Durante la década de 1970, el método de producción de interferón más difundido era el que había desarrollado y sistematizado el Dr. Kari Cantell años previos en el Laboratorio Central de Sanidad Pública de Helsinki (Finlandia).

Este, a partir de 1963 utilizaba como insumo los leucocitos de la sangre de donantes sanos. Cantell obtenía glóbulos blancos del sistema público de provisión de sangre de la Cruz Roja, posteriormente los cultivaba, agregaba un virus (Sendai) para inducir la liberación del interferón de las células, luego centrifugaba para descartar las células, y por último, lo purificaba para eliminar los virus y otros residuos.

A partir de este método Cantell en 1980 llegó a obtener 50 millones de unidades (250  $\mu$ g de interferón) a partir de un litro de cultivo. Podía producir unas 250.000 millones de unidades (aproximadamente 1 gramo) por año, usando 45.000 litros de sangre (unos 100.000 dadores). Se consideraba que esa producción anual (1 gramo de interferón) alcanzaba para tratar 100.000 casos de infecciones virales benignas, 2.000 pacientes con enfermedades virales crónicas y solo 500 tratamientos en pruebas clínicas sobre procesos cancerosos.

Los costos de esta producción eran elevados. En 1980, 1 gramo de interferón producido por esta técnica costaba 5 millones de dólares según la American Cancer Society y 40 dólares 1 millón de unidades (equivalente a una dosis mínima de tratamiento antitumoral) (Bercovich y Katz, 1990 y Cantell, 1999). Cantell fue un difusor activo de su tecnología de producción, no solo a través de publicaciones científicas sino a partir de su activo asesoramiento en diversos países, por ejemplo Cuba.

De esta manera, desde 1973 se había iniciado la producción de interferón en el laboratorio de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo. El interferón como línea de investigación se desarrolló en el Instituto Roffo hacia fines de la década de 1960, en el marco de los estudios sobre la relación virus-cáncer, más específicamente trabajaban sobre

las posibles formas de inhibir la replicación de los virus que se creía eran agentes etiológicos del cáncer humano, es decir virus carcinogénicos. Se realizaban experimentos *in vitro* que incluían la aplicación del interferón para estudiar el grado de replicación del virus herpes simplex (HSV) –dominaban su aislamiento y conocían aspectos de su replicación–. Por esos años se creía que el HSV tipo II jugaba un rol importante en la formación de tumores cancerígenos como el de cuello de útero.

En este marco, Cortada de De la Peña había conformado un pequeño grupo de investigación sobre interferón integrado por dos doctorandas y un técnico.

En 1975, algunos miembros del Instituto Roffo, especialmente Cortada de De la Peña, se mostraban interesados en comenzar investigaciones clínicas para observar su eficacia terapéutica. Sin embargo, aspectos asociados a la producción de interferón, principalmente las dificultades para obtener cantidades que fueran significativas, retrasaban dicho comienzo. El contacto establecido con miembros de Inmunoquemia sería, en este sentido, decisivo (Véase Figura N° 1).

#### **2.1.4. Desarrollo, producción y comercialización de un nuevo medicamento en base a interferón entre Inmunoquemia, el Instituto Roffo y Sidus.**

En 1975, a partir de compartir algunos ámbitos (cátedras, sociedades científicas, etc.), Díaz se contactó con Cortada de De la Peña. Así, tomó conocimiento de las investigaciones que habían derivado en la obtención de un sistema de producción de interferón humano leucocitario en pequeña escala en el Instituto Roffo.

A Díaz no le representó un gran esfuerzo interesar a Cortada de De la Peña para que se alíe con Inmunoquemia con el propósito de iniciar la producción conjunta de interferón. Ambos tenían interés en que los productos desarrollados en el laboratorio adquirieran un uso por fuera del ámbito estrictamente académico.

Díaz –como se mencionó anteriormente– era accionista de una empresa que se caracterizaba por la introducción al mercado de productos que contenían principios activos de origen biológico cuya elaboración estaba muy vinculada con desarrollos recientes en espacios científicos.



Cortada de De la Peña era una investigadora que, contrariando las orientaciones típicas de los investigadores académicos en la Argentina, había participado de experiencias de vinculación con el sector productivo y buscaba expandirlas<sup>57</sup>.

Sin embargo, cada uno tenía intereses particulares en relación al interferón. Para Díaz incorporar al interferón a la cartera de productos de Inmunoquemia representaba introducir en el mercado un fármaco cuyo principio activo comenzaba a cobrar un gran interés en el sector farmacéutico a nivel mundial. Por lo tanto, esto lo podía reposicionar a él en un mejor lugar en la firma, dado que el área de producción de diagnósticos en la cual se desempeñaba perdía gradualmente importancia en Inmunoquemia, frente a la comercialización de principios activos biológicos. En este sentido, la alianza con la única investigadora del país que dominaba la producción en pequeña escala del interferón, interesó desde un comienzo a los empresarios de Inmunoquemia.

Cortada de De la Peña, en cambio, tenía un gran interés en aumentar la escala de producción del interferón que producía el Instituto Roffo. Esto representaba la posibilidad de realizar investigaciones clínicas, en principio sobre patologías virales, y quizás en el futuro sobre tumores cancerígenos –para lo cual se necesitaban más cantidades de interferón y de mayor pureza que para tratamientos virales–, tal como lo estaban realizando los referentes de esa área de investigación. Pero hasta ese momento el proyecto se había demorado, por la presencia de algunos obstáculos. i) no poder aumentar la obtención de sangre; ii) falta de recursos económicos para solventar gastos y iii) falta de capacidades tecnológicas para la formulación galénica. Díaz logró interesar a Cortada de De la Peña y a la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo, y presentar a la alianza con Inmunoquemia como la solución a esos diferentes problemas.

Díaz logró enrolar así a Cortada de De la Peña para que en forma conjunta instrumenten las acciones necesarias que permitieran aumentar la escala de producción, a tal punto de obtener cantidades suficientes para el desarrollo de investigaciones clínicas, cuyos resultados eventualmente viabilizaran la introducción de un nuevo producto en el mercado farmacéutico argentino. De esta manera Cortada de De la Peña comenzó a interesarse por participar de alguna manera del mercado farmacéutico al mismo tiempo que continuaba su carrera académica en la UBA y CONICET.

---

<sup>57</sup> Esta investigadora había realizado pruebas de toxicidad de lentes de contacto blandas en cultivos de tejidos para la óptica PFÖRTNER y preparado líquidos de cultivos para una empresa que efectuaba transplantes de embriones de vacunos.

Para formalizar el trabajo conjunto se estableció un contrato entre la firma Inmunoquemia y Cortada de De la Peña que establecía los aportes a realizar y la distribución de los beneficios.

A partir de allí surgió una alianza corta pero intensa<sup>58</sup> entre Inmunoquemia y la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo, que derivó en la presentación de diversos artículos en congresos y revistas especializadas (nacionales e internacionales), la obtención de un premio otorgado por una reconocida entidad pública, y el desarrollo de investigaciones clínicas, una de las cuales posibilitó la introducción al mercado de un nuevo producto. El análisis de esa experiencia es crucial en este capítulo, fundamentalmente porque en el marco de la misma se asistió a un proceso de generación de capacidades tecno-productivas que fueron posteriormente aprovechadas por Sidus, y que dieron lugar al inicio del Área de Biotecnología en la firma farmacéutica.

En base a la literatura existente sobre el tema y la experiencia acumulada, se decidió buscar un tratamiento tópico para evitar el desarrollo de infecciones locales. La enfermedad escogida fue la queratitis herpética, que afecta a los ojos y en casos recurrentes puede producir ceguera,<sup>59</sup> provocada por uno de los virus que se estudiaba en el laboratorio del Roffo. el virus herpes simplex tipo I.

En un primer momento se presentaba como fundamental el aumento en la escala de producción del interferón. Para ello, el grupo del Instituto Roffo aportó la experiencia de producción en pequeña escala que había acumulado en los años previos. Mientras que Inmunoquemia comenzó a realizar aportes económicos<sup>60</sup> que eran destinados a algunos técnicos del Instituto afectados a la producción del interferón y a efectuar actividades asociadas a la logística para la obtención de mayores cantidades de leucocitos<sup>61</sup> que se necesitaban como insumos. Para ello estableció convenios con los centros de hemoterapia

---

<sup>58</sup> La división en las tareas que existió entre la firma y el instituto público fue cambiando entre 1975 y 1980 al compás de los diferentes intereses, la acumulación de capacidades, y los acuerdos y conflictos surgidos a lo largo de la interacción. Para un mayor detalle de este proceso véase Buschini y Aguiar (2007) y Aguiar y Buschini (2009).

<sup>59</sup> Las investigaciones a las que se hace referencia eran llevadas a cabo por dos de los investigadores más prestigiosos en investigaciones sobre herpes virus, Herbert Kauffman en Estados Unidos y Barrie Jones en Inglaterra. Ambos establecieron, a comienzos de la década de 1970, contactos con Cantell debido a que éste poseía, para esos años, el laboratorio que producía mayores cantidades de interferón. Jones, que inclusive entabló una colaboración con Cantell, realizó experimentos con resultados alentadores sobre el ojo de conejos, “mostrando luego que sus resultados eran directamente aplicables al tratamiento de infecciones herpéticas en el ojo humano” (Cantell, 1999. 212). La bibliografía citada en los artículos presentados por los investigadores argentinos incluía diversos trabajos de estos autores.

<sup>60</sup> Estos aportes complementaban a aquellos que el grupo de Roffo obtenía mediante subsidios públicos.

<sup>61</sup> En las transfusiones sanguíneas, la sangre es centrifugada para separar glóbulos rojos de blancos, debido a que los últimos (leucocitos), en tanto parte importante del sistema inmunitario, podrían afectar a quien recibe la transfusión. Los leucocitos sobrantes, que habitualmente se tiraban, eran los que adquiría y proveía Inmunoquemia al Instituto Roffo.

de los Hospitales Güemes e Italiano, cuyos jefes eran conocidos por los directivos de Inmunoquemia. Para este último aspecto hizo valer la experiencia acumulada en los años previos en cuanto a la capacidad para establecer una red de proveedores de insumos biológicos.

En este momento inicial de la interacción, por lo tanto, el grupo del Instituto Roffo se encargaba de los tres aspectos fundamentales en el proceso de producción del interferón: inducción y liberación, purificación y titulación.

Para la inducción y liberación se utilizaba una versión –algo modificada– de la técnica desarrollada por el argentino Ernesto Falcoff y el finlandés Kari Cantell. La misma consistía, en forma estilizada, en la infección por virus Sendai de un grupo de leucocitos humanos en suspensión a los que se les agregaba suero fetal bovino y unidades de interferón humano. Luego de unas horas de incubación la sustancia era purificada a través de técnicas de centrifugación, diálisis y filtrado donde el interferón era separado de otras proteínas utilizadas como nutrientes y del virus inductor. Finalmente, la fase de titulación del interferón, en la que se requiere el uso de líneas celulares establecidas,<sup>62</sup> se efectuó con líneas provenientes del *Foreskin Wistar Institute*, de Filadelfia, Estados Unidos, poseídas en el Instituto Roffo a partir de sus relaciones con laboratorios de investigación del exterior.

Tras lograr un aumento en la escala de producción del interferón humano, se dio comienzo al diseño experimental para desarrollo de investigaciones clínicas con el objetivo de probar la efectividad del interferón obtenido en el tratamiento de queratitis herpéticas. En tanto las unidades de interferón obtenidas no eran cuantiosas comparadas con las que se empleaban a nivel internacional, se buscó una alternativa a la mera aplicación de interferón humano para el tratamiento de la queratitis herpética.<sup>63</sup>

En base a los desarrollos realizados por Inmunoquemia con la Ig As, se diseñó una terapia que combinaba una protección rápida brindada por la Ig As (de acción antiviral extracelular, bactericida y antiinflamatoria) con otra a mediano plazo otorgada por el

---

<sup>62</sup> “Un cultivo de células con vida indefinida se considera inmortal; estos cultivos se denominan línea celular para distinguirlos de una cepa celular no permanente” (Lodish et al., 2003. 186). Existen diversas líneas celulares establecidas, que se constituyen como modelos experimentales estandarizados en la investigación biológica.

<sup>63</sup> En uno de los trabajos en donde se presentaban resultados, los autores postulaban. “Las dosis de interferón utilizadas por nosotros son 10 veces inferiores a las empleadas por Jones y col.” (Damel et al., 1977. 201). Asimismo, uno de los trabajos presentados al *II International Workshop on Interferon*, llevado a cabo en el año 1979 en Nueva York, Estados Unidos, tenía por título “LeIF low dosis + S-IgA topical therapy effectivity for herpetic diseases”. Presentado a un congreso de especialistas sobre el tema, el trabajo buscaba justamente enfatizar la efectividad de la terapia pese a las bajas cantidades de interferón conseguidas.

interferón (de acción antiviral intracelular que reducía la lesión ocasionada por el herpes simplex)<sup>64</sup> (Damel et al., 1977; Cortada de De la Peña et al, 1977, 1979).

A partir de allí, Inmunoquemia, además de proveer la Ig As, pasó a encargarse de la combinación de los principios activos y la formulación de la sustancia en forma de gotas, para esto era fundamental la experiencia que había adquirido en la producción galénica de medicamentos biológicos. Además, los integrantes de la firma asesoraban en el escalado del interferón, dado que anteriormente en el Roffo se producía en cantidades pequeñas que alcanzaban solo para hacer experimentos *in vitro*.

Las primeras investigaciones se realizaron sobre animales, utilizando conejos<sup>65</sup> del bioterio de Inmunoquemia. Los resultados obtenidos mostraban que el tratamiento combinado, era el que presentaba una mayor efectividad sustentada en los aspectos contemplados en el diseño de la terapia. Por lo tanto, los autores concluían que “en el grupo en el cual se asociaron las dos sustancias, se observa una acción sinérgica de ambos compuestos”<sup>66</sup> (Diaz et al., 1978. 42). Asimismo, y en base a estos resultados, que “estos datos experimentales en el tratamiento de la queratitis herpética del conejo nos sugieren la posibilidad de utilizar esta misma terapia en las infecciones herpéticas de la córnea humana” (Diaz et al., 1978. 43).

En base a estos resultados, decidieron comenzar las investigaciones en humanos. Para ello incorporaron a la oftalmóloga Angélica Damel.<sup>67</sup> Por su conocimiento específico, era quien proveía los pacientes y se encargaba de los aspectos asociados al diagnóstico, la historia clínica y el seguimiento del tratamiento.

Los resultados confirmaron las indagaciones realizadas en animales (casi el 95% de los pacientes se curaron completamente) obteniéndose, según los investigadores

---

<sup>64</sup> Así, si los autores de la investigación afirmaban que “en una lesión progresiva como lo es la infección corneal humana en la que hay gran liberación de virus, se requeriría una gran cantidad de interferón”, podían postular también que “la presencia conjunta de la Ig AS11 frenaría la diseminación del virus emergente” (Damel et al., 1977. 202).

<sup>65</sup> Se utilizó ese animal porque es muy sensible a la infección por virus herpes simplex, y se pueden reproducir queratitis herpéticas, “cuyas características de recurrencia y latencia del virus en el ganglio trigémino, la hacen muy similar a la enfermedad humana” (Diaz et al., 1978. 40). Asimismo, y en función de la literatura internacional sobre el tema, los investigadores conocían que era posible utilizar interferón humano en conejos, y que estos respondían al mismo de manera similar al interferón propio (Díaz et al., 1978. 40). La investigación se llevó a cabo sobre 24 conejos, los cuales fueron divididos en cuatro grupos, para evaluar en forma alternativa la efectividad de los diferentes compuestos utilizados. Un primer grupo de control, un segundo grupo infectado al que se le aplicó Ig As, otro grupo infectado y tratado con interferón, y, finalmente, un grupo infectado al que se le suministró una combinación de ambas sustancias.

<sup>66</sup> Si bien no evitaba las futuras recurrencias (no eliminaba el virus del organismo), era el que ofrecía una mayor efectividad sustentada en los dos criterios presentes en el diseño de la terapia.

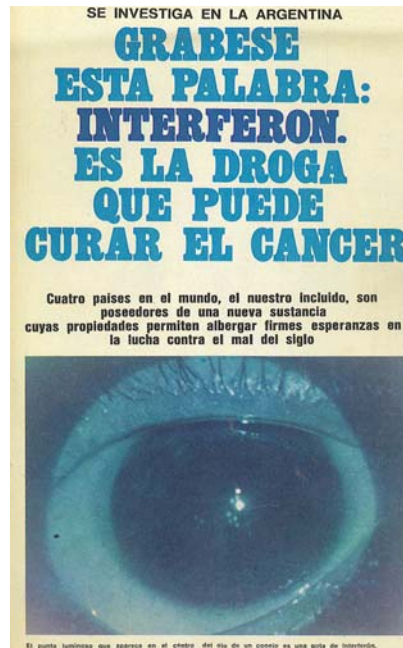
<sup>67</sup> Se desempeñaba en el Hospital Gutiérrez y el Servicio de Oftalmología del Hospital de Niños, y había realizado un curso de oncología para graduados en el Instituto Roffo.

involucrados, “una nueva terapia antiviral de la queratitis herpética humana que aventaja a las conocidas hasta el presente” (Boletín de la Academia Nacional de medicina, 1977. 367)

Luego de obtenidos estos resultados, los involucrados en la experiencia iniciaron una serie de actividades heterogéneas que implicaron la obtención de distintos beneficios para las partes involucradas.

En primer lugar, presentaron en forma conjunta algunos trabajos a congresos internacionales y publicaron una serie de artículos científicos y de divulgación en *journals* locales e internacionales. En este marco obtuvieron el premio “Adolfo Noceti y Atilio Tiscornia”, otorgado por la Academia Nacional de Medicina (Boletín de la Academia Nacional de Medicina, 1977. 366-367). Este tipo de actividades eran sumamente beneficiosas a las dos partes. Por un lado, le eran útiles al Instituto Roffo, en tanto que el reconocimiento de los pares científicos le permitía reproducirse como institución dedicada a la investigación. En particular, las investigaciones sobre el interferón le permitían al grupo de Cortada de De la Peña fortalecerse al interior del Instituto frente a las otras líneas de investigación. Por otro lado, el reconocimiento científico de la experiencia conjunta le facilitaba a Inmunoquemia mantener y aumentar sus relaciones con reconocidos investigadores, profesionales, instituciones y empresas vinculadas a las ciencias biomédicas. La repercusión de esta experiencia, asimismo, trascendió el ámbito estrictamente académico a partir de que algunos medios gráficos comenzaran a difundir los desarrollos alcanzados y las expectativas futuras. Así, fue publicada en septiembre de 1977 una extensa nota en la revista Siete Días –de gran tirada en esos años– que, además de incluir una mención en la tapa - “Se investiga en la Argentina. Nueva droga contra el cáncer”-, llevaba por título. “Grábese esta palabra. Interferón. Es la droga que puede curar el cáncer”. (Véase Figura N° 6).

**Figura N° 6 - Nota sobre experiencia conjunta entre Instituto Roffo e Inmunoquemia**



Fuente. Revista Siete Días, 7 de Septiembre 1977.

Se destacaba que sólo cuatro países en el mundo eran “poseedores de una nueva sustancia cuyas propiedades permiten albergar firmes esperanzas en la lucha contra el mal del siglo” (Siete Días 7/9/1977. 46). Por otro lado, resaltaba con un tono nacionalista la experiencia en el contexto científico mundial. “El interferón se produce –además de la Argentina– en Finlandia, Rusia y Yugoslavia. Pero el tratamiento aplicado en nuestro país es único en el mundo” (Siete Días 7/9/1977. 47). Por último adelantaba en un tono optimista que. “La semana próxima, en el Instituto Roffo van a comenzar los primeros ensayos clínicos con el interferón humano en pacientes atacados de cáncer. Es una esperanza, una más. Tal vez la definitiva en esta pelea de la ciencia versus el cáncer, el mal del siglo” (Siete Días 7/9/1977. 47). Este tipo de artículos de divulgación también favorecían a ambos participantes para aumentar sus relaciones tanto con actores científicos como no científicos.

En segundo lugar, se iniciaron en forma conjunta nuevas investigaciones clínicas para observar la efectividad de la nueva terapia en otras afecciones (como lesiones mucocutáneas producidas por virus herpes simplex<sup>68</sup>). Asimismo, algunos de los

---

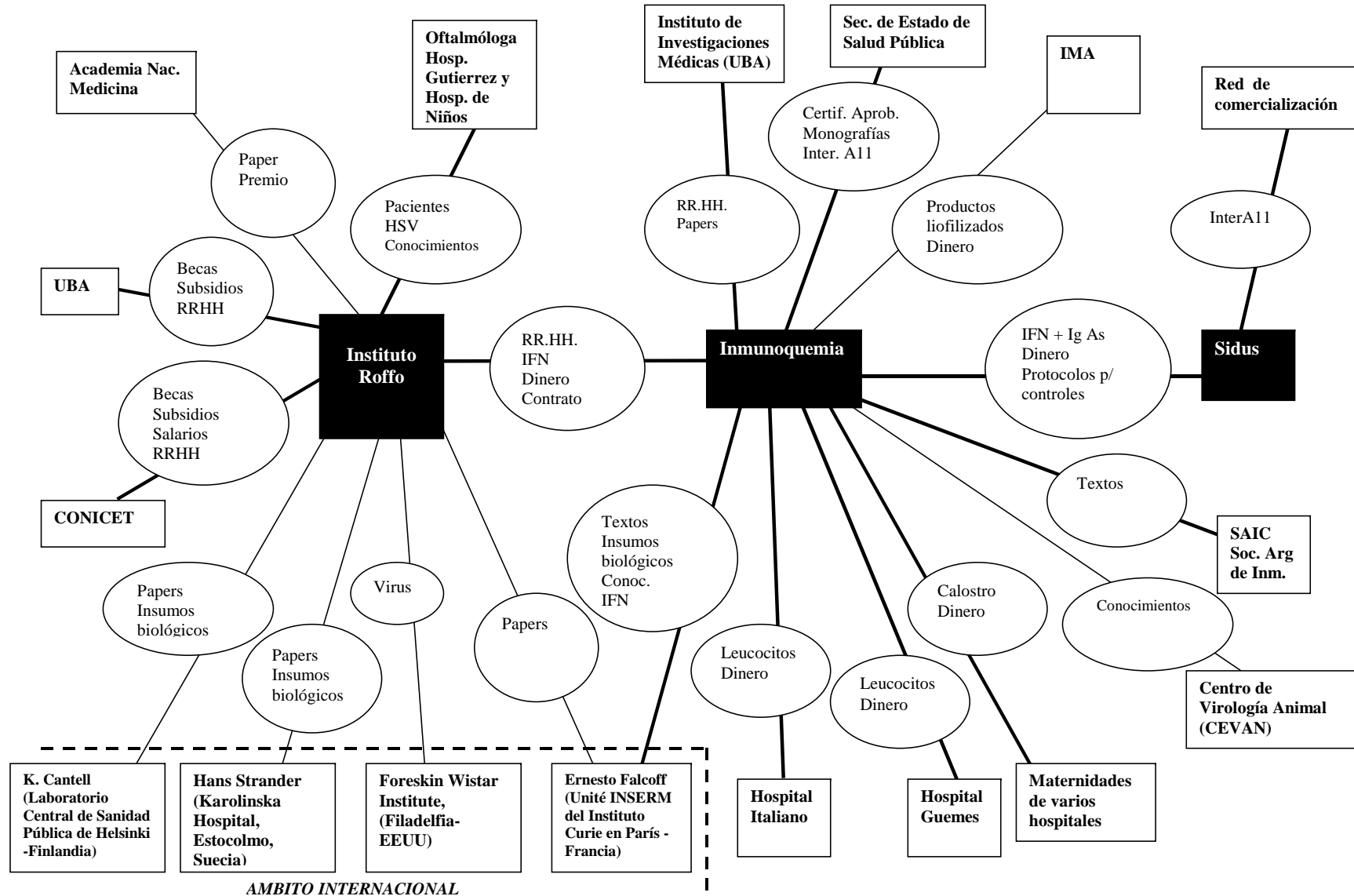
<sup>68</sup> ) Y también se analizó el efecto de la Ig As como posible marcador diagnóstico en el carcinoma broncogénico.

investigadores del Instituto Roffo comenzaron a probar la efectividad del interferón en ciertos tipos de cáncer.

Finalmente, la firma Inmunoquemia inició las actividades para lograr la introducción del medicamento al mercado. Esto incluyó la aprobación del medicamento por parte de las autoridades estatales (que implicaba la presentación de una monografía ante la Secretaría de Estado de Salud Pública) y el proceso galénico mediante el cual el medicamento cobró finalmente forma. Para ambas cuestiones fue crucial la experiencia que había adquirido la firma en los años previos tanto en la presentación de monografías como en la producción galénica de principios activos de origen biológico (estudios fisico-químico, farmacocinético, farmacodinámico y de biodisponibilidad), una capacidad muy atípica en la industria farmacéutica local.

El producto desarrollado, denominado “Inter-A11” (interferón + Ig As11), fue comercializado a partir de 1978 por la empresa Sidus, primero bajo la forma de colirio en oftalmología (Véase Figura N° 7).

**Figura N° 7 - Red de desarrollo, producción y comercialización del medicamento Inter. A11 (IFN + Ig As) entre. Inmunoquemia, el Instituto Roffo y Sidus**



AMBITO INTERNACIONAL

Fuente. Producción propia. Los rectángulos representan actores. Los círculos representan intermediarios. Las líneas de conexión más gruesa significan relaciones más fuertes.



Posteriormente, a partir de la realización de nuevos ensayos clínicos, se amplió el espectro del uso de la terapia combinada. Se comenzó a comercializar Inter-A11 como ungüento tópico en dermatología, para el tratamiento de afecciones producidas por el HSV tanto en la zona facial como en los genitales (Véase Figura N° 8).

**Figura N° 8 - Publicidad de Inter-A11**



Fuente. Medicina, 1981.

Estas diferentes actividades, que se dan en los últimos tres años de la década de 1970, coinciden temporalmente con la transformación que, se postuló previamente, experimentó el interferón como área de investigación a nivel internacional. En el marco de un fuerte desplazamiento de un ámbito eminentemente académico a otro de gran interesamiento por parte de fuertes estados nacionales y el sector farmacéutico, los actores locales comenzaron a desplegar una serie de iniciativas tendientes a asegurarles un rol protagónico en la producción y comercialización de este principio activo (Véase el Box N° 5).

**Box N° 5  
Interferón e Industria Farmacéutica**

Hacia fines de la década de 1970, el campo del interferón experimentó una modificación sumamente significativa. En efecto, a partir de los importantes logros que se habían obtenido en los años previos, que incluyen los aportes de Cantell en materia de producción de interferón (que había aumentado considerablemente las cantidades de interferón disponibles), los avances en la estandarización de la titulación y la acumulación de evidencias empíricas que permitían alimentar una esperanza considerable en torno al interferón como posible terapia contra el cáncer –amén de las ya probadas como antiviral–, la investigación sobre este principio activo cobraría un auge

inédito hasta el momento, que implicó una amplia difusión a nivel de la opinión pública y un mayor involucramiento de diferentes gobiernos y el sector farmacéutico. El interferón pasaba, de esta manera, de ser un espacio de estudios que interesaba principalmente al ámbito académico a otro en el que el actor central pasaría a ser el sector farmacéutico. Ilana Löwy señala que, a partir de 1978, el interferón comenzó a ganar cada vez mayor importancia en el escenario norteamericano, lo que implicó un aumento considerable en los fondos disponibles (por parte de instituciones como el *National Cancer Institut*, la *American Cancer Society* y donaciones provenientes de asociaciones no gubernamentales), campañas publicitarias que colocaban al interferón como la gran promesa terapéutica contra el cáncer (el interferón era tapa de revistas y materia de programas televisivos) y una creciente presión por parte de enfermos y familiares para que se les administrara esta nueva droga. Asimismo, hacia 1980 numerosas firmas farmacéuticas se abocaron a la producción de interferón humano en gran escala mediante métodos tradicionales (por inducción en cultivos de leucocitos o fibroblastos) y fue aplicado en una primera ola de ensayos clínicos que tuvo lugar entre 1979 y 1982 (Löwy, 1996. 118-128).

### **2.1.5. Redefinición de tareas y conflictos entre Inmunoquemia y el Instituto Roffo.**

Aproximadamente a partir de 1978, la interacción iniciada había adquirido nuevas características, sustentada en una redefinición gradual de la distribución de tareas y aportes.

Luego de iniciadas las gestiones para la comercialización del Inter-A11, Inmunoquemia desplegó una serie de actividades con vistas a generar capacidades tecnoproductivas que le permitieran dominar todas las fases incluidas en el proceso productivo del interferón leucocitario. El dominio de destrezas para la producción de interferón fue gradual. De esta manera, a partir del año 1978 la producción de interferón se trasladó a Inmunoquemia, dado que la firma necesitaba aumentar la producción para proveer a Sidus y a otras firmas interesadas. Para ello, creó una unidad específica de producción en la planta que implicó la conformación de un equipo de trabajo, el acondicionamiento de la estructura edilicia y la compra de maquinaria, instrumentos e insumos.

El equipo de trabajo estaba constituido por un director, Alberto Díaz, y un grupo reducido de investigadores y técnicos. Fue fundamental la incorporación en el grupo de un técnico de la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo. Este ex-becario del equipo de Cortada de De la Peña fue muy útil para generar las condiciones de desarrollo del interferón *in house*, puesto que hasta ese momento había sido uno de los encargados de producir el interferón que luego era vendido a Inmunoquemia.

Debido a que la producción del interferón implicaba la manipulación de virus y cultivos celulares, altamente sensibles a la contaminación, se decidió, por un lado, establecer esta sección en un ámbito separado de las otras unidades productivas, y por otro lado, comprar maquinaria e instrumentos específicos para la manipulación de virus en cultivos celulares. Así la firma adquirió diferentes maquinarias, como flujos laminares, centrífugas refrigerada, congeladoras y estufas, entre otras.

Junto a esto, la empresa se abocó al estudio de mecanismos que permitieran incrementar la cantidad y calidad del interferón poseído. Así, mientras que en un primer momento se obtenía el virus inductor (Sendai) de Cortada de De la Peña, quien poseía en el Roffo las condiciones para producirlo y mantenerlo en huevos embrionados de pollo, se generaron luego las condiciones para producir y mantener el virus en la propia planta. Asimismo, el equipo dirigido por Díaz adquirió en Estados Unidos distintas cepas del virus Sendai, lo que le permitió analizar sus diferentes grados de productividad.

De esta manera, Inmunoquemia logró obtener mayores grados de libertad en relación a la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo. Sin embargo, esta mantuvo la titulación del interferón, la tarea más delicada del proceso de producción, debido a las dificultades técnicas asociadas al cultivo de tejidos *in vitro*, y al mantenimiento de líneas celulares. Estas prácticas incluían tanto destrezas personales muy específicas,<sup>69</sup> en las cuales el grupo del Instituto Roffo era un centro de referencia a partir de la actividad desplegada por su directora; como acondicionamientos edilicios para la manipulación de virus en cultivos de células. Así, Cortada de De la Peña mantuvo solo el proceso de titulación del interferón producido en la firma a cambio de un monto prefijado.

Cortada de De la Peña por su parte, avanzó en la producción de interferón para iniciar investigaciones clínicas utilizándolo como terapia contra el cáncer. Para esto último obtuvo en 1978 una beca de perfeccionamiento del CONICET, que le permitió asistir a congresos y realizar estadías de entrenamiento en centros reconocidos. Entre fines de ese año y comienzos del siguiente asistió al “*Herpes Virus Workshop*” en Cambridge, Inglaterra; al “*Second International Workshop on Interferon*”, en New York, Estados Unidos; y al *Workshop “Human Interferon in the Clinic. Guidelines for testing*, en Bethesda, Estados Unidos. Asimismo, recibió entrenamiento en los laboratorios de Kari Cantell (*Central Public Health Laboratory*, en Helsinki, Finlandia) y Hans Strander (*Karolinska Hospital*, en Estocolmo, Suecia). Estas estadías fueron muy significativas pues en esos años Cantell estaba realizando una intensa actividad para difundir las mejoras que había logrado en el sistema de producción de interferón. A su regreso a la Argentina, emprendió colaboraciones con médicos de diferentes servicios, con quienes probó la

---

<sup>69</sup> El aprendizaje del cultivo de células *in vitro*, y del estudio de virus mediante dicha técnica, requerían de procesos de entrenamiento en los cuales se podían adquirir las destrezas tácitas, no formalizadas de su empleo. Aún cuando esta técnica, hacia la década de 1970, se encontraba fuertemente estandarizada a nivel internacional, cuestiones técnicas asociadas a las condiciones locales (entre otras cosas, ausencia o escasez de materiales descartables) hacían que su empleo descansara fuertemente en este tipo de saberes prácticos incorporados a partir de intensos procesos de socialización.

efectividad del interferón en pacientes con distintos tipos de cáncer (cervix, mama, cabeza, cuello y vejiga).

A partir de 1979 se suscitaron diversos conflictos entre los participantes de la red que tuvieron consecuencias importantes para el inicio del Área de Biotecnología en Sidus (Buschini y Aguiar, 2007 y Aguiar y Buschini, 2009).

Los directivos de Inmunoquemia habrían cuestionado los controles de calidad del interferón que efectuaba Cortada de De la Peña. Seguidamente, la investigadora se habría negado a continuar titulando el interferón producido por la firma y simultáneamente habría querido independizarse montando un laboratorio –que tuvo una existencia fugaz–, llamado “Interferón S. A.”, en la zona de San Fernando, Capital Federal.

A partir de las desavenencias producidas, la relación comercial entre la investigadora e Inmunoquemia alcanzó estado público y se produjo la intervención del CONICET –por entonces intervenido–. El organismo elaboró un Sumario Administrativo sobre la investigadora de carrera Cortada de De la Peña. El Sumario, sostuvo que la investigadora mantenía una relación comercial no debidamente justificada legalmente<sup>70</sup>. Esto derivó en el alejamiento de la investigadora<sup>71</sup> primero del CONICET e inmediatamente del Instituto Roffo, y en el abandono abrupto de la línea de investigación sobre interferón en el Instituto en 1980.

Hay que tener en cuenta que esta relación de carácter cognitivo y comercial entre la firma Inmunoquemia y el Instituto Roffo era atípica para la época en la Argentina, porque no era frecuente que Investigadores de Carrera del CONICET prestaran algún tipo de servicios a “la industria”, y menos aún que se elaboraran productos a partir de investigaciones desarrolladas en laboratorios públicos para comercializarse en el mercado farmacéutico. Además, no existían políticas públicas de ciencia y tecnología que propiciaran ese tipo de experiencias, y los instrumentos legales como convenios o

---

<sup>70</sup> La situación se resolvió en 1982, el expediente de CONICET afirma que. “ha quedado demostrado la conducta antirreglamentaria de la sumariada, violatoria de sus deberes como miembro de la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico, al haber transgredido su obligación de desempeñarse con dedicación exclusiva (...) mediante el desempeño de actividades privadas comerciales, incompatibles con su cargo de investigadora de este Consejo Nacional” (Resolución CONICET, N° 31/82)

<sup>71</sup> Posteriormente la investigadora realizó diversos intentos para reinsertarse en la investigación académica. Primero, en 1983, intentó la conformación de un pequeño grupo de investigación en el Hospital “Francisco Muñiz”, que realizó una serie de ensayos clínicos con interferón humano leucocitario en diferentes afecciones (encefalitis viral, tumores sólidos, hpv en cervix uterino). Asimismo, intentó insertarse en una red internacional de investigaciones sobre el interferón a partir de su asociación en el año 1983 (como socia fundadora) a la *International Society for Interferon Research*. Pero no logró reproducir las condiciones en las cuales había trabajado en el Roffo. En 1988 abandonó la actividad académica, estableciéndose como Directora Científica del laboratorio de cosméticos L.S. Aloe S. A., actividad que desarrolla en la actualidad.

contratos entre investigadores del CONICET y empresas no eran lo suficientemente específicos sobre el carácter de esas relaciones, y los derechos y deberes de las partes.

En este marco conflictivo, Inmunoquemia realizó sus últimos intentos para continuar produciendo interferón. Para ello, contrataron nuevos actores con el objetivo de realizar el proceso de titulación<sup>72</sup> y gestionaron la colaboración de Ernesto Falcoff –Unité INSERM del Instituto Curie en París, Francia– para que asesorara en cuanto al mejoramiento del proceso productivo.

Junto a esto, la firma desplegó nuevas estrategias de crecimiento, las cuales en general no prosperaron. Entre ellas se cuenta el intento fallido de salir al mercado por cuenta propia a partir de generar una red de visitantes médicos y una serie de contactos con agentes del exterior para poder exportar fármacos de origen biológicos, entre ellos productos que contuvieran interferón<sup>73</sup>. En relación con esto último, iniciaron gestiones en diversos organismos públicos tanto de la Argentina como de Chile, Corea del Sur, Brasil<sup>74</sup> y México.

De todas maneras, estas iniciativas no dieron los resultados esperados y, ya en los primeros años de la década de 1980, Inmunoquemia quedaba relegada del mercado local de interferón. Es de destacar, asimismo, que las nuevas características que iría adquiriendo la producción de esta sustancia durante esa década obligaban a invertir mayores cantidades de capital con los que no contaba esta firma<sup>75</sup>.

Las actividades de producción de interferón en Inmunoquemia se complicaron aun más cuando, en el marco de los conflictos con Cortada de De la Peña, Díaz decidió dejar la firma en 1979. Para esta tesis es importante destacar que entre 1976 y 1979 Díaz había desarrollado un conjunto de capacidades heterogéneas tanto técnicas, como cognitivas y sociales que serían fundamentales para su desempeño posterior en el Área de Biotecnología de la farmacéutica Sidus. Por un lado, había alcanzado a conocer y dominar prácticamente todos los pasos necesarios para la producción de interferón a través del cultivo de leucocitos. Por otro lado, había desarrollado una serie de capacidades vinculadas a. provisión de insumos biológicos, producción de principios activos biológicos,

---

<sup>72</sup> No se ha podido identificar con certidumbre a este actor, posiblemente un laboratorio del Instituto Malbrán con una trayectoria ligada al estudio de virus en cultivo de tejidos.

<sup>73</sup> La firma Inmunoquemia después de comercializar el Inter. A-11 en 1978 introdujo al mercado el Gammadent (Colutorio), Gammatears (Solución) e Inmunoderm-L (Vacuna oral con germen lisado). A comienzos de la década de 1980 Inmunoquemia comenzó a exportar sus medicamentos de origen biológico a laboratorios de diferentes países como Chile, México y la República de Corea del Sur.

<sup>74</sup> Inmunoquemia entre los años 1977 y 1980 tuvo una filial en San Pablo, Brasil. En la misma se producían y vendían algunos de sus productos biológicos.

<sup>75</sup> En este marco, Inmunoquemia concentró sus actividades en otros de sus productos (especialmente los oftalmológicos) hasta fines de la década de 1980 cuando desapareció del mercado.

producción galénica de biológicos, gestión de interacción entre firmas farmacéuticas y centros públicos de investigación, gestión para aprobación de fármacos de origen biológico ante organismos regulatorios y gestión de recursos humanos de formación científica dentro de una empresa de I+D. Este conjunto de capacidades no abundaban en la industria farmacéutica argentina.

La persona que, en Sidus, se encargaba de la relación con Inmunoquemia y, en especial con Díaz, era Marcelo Argüelles, el hijo del dueño de Sidus, el cual se desempeñaba en el área de ventas. La relación de confianza que se había generado a lo largo de la década de 1970 entre estas dos personas y las interacciones entre las firmas sería fundamental para los inicios del Área de Biotecnología dentro de Sidus y de Bio Sidus.

## **2.2. Evolución del Área de Biotecnología (1980-1982)**

### **2.2.1. ¿Por qué y cómo apropiarse del interferón?**

Si bien esta fase es anterior a la constitución de Bio Sidus como empresa independiente, las características que asumió el Área de Biotecnología fueron relevantes en el desarrollo de la trayectoria socio-técnica de la firma.

Hacia fines de la década de 1970 Antonio Argüelles, y fundamentalmente su hijo, Marcelo Argüelles, estaban interesados en integrar la producción del insumo biológico interferón en Sidus. Con respecto a las razones de esa decisión por parte de Sidus, en base a los documentos recogidos y las entrevistas realizadas, se pueden considerar las siguientes hipótesis no excluyentes.

i) La primera, de carácter más coyuntural, refiere a la necesidad de asegurarse el *know-how* para la producción de interferón, una droga que Sidus conocía a partir de comercializar el producto antiviral Inter-A11 en el mercado nacional. Además, hay que tener en cuenta que Inmunoquemia, a raíz de las crecientes dificultades en su relación con el Instituto Roffo, tenía problemas para seguir proveyendo a la farmacéutica de interferón, por lo tanto, Sidus buscaba alternativas para poder seguir contando con el preciado insumo biológico.

ii) Una segunda explicación se vincula a lo que se llamó anteriormente “la promesa del interferón”. Durante la década de 1970, el interferón se convirtió en la gran esperanza de las ciencias biomédicas por su uso potencial en el tratamiento de afecciones virales y, por sobre todo, tumores cancerígenos. A partir de estudios clínicos realizados en Finlandia,

Francia e Inglaterra, existían altas expectativas en su uso tanto a nivel internacional (OMS, 1982) como nacional (Sacerdote de Lustig y Cortada de De la Peña, 1977).

**iii)** La tercera explicación se relaciona con la creciente relevancia que había alcanzado, para Sidus, la comercialización de medicamentos biológicos hacia finales de la década de 1970. Los directivos de Sidus habían observado de cerca cómo Inmunoquemia fue creciendo durante la década de 1970 a partir del desarrollo, producción y venta, primero de inmunodiagnósticos, y después de principios activos de origen biológico. Los directivos de Sidus conocían que hacia fines de la década de 1970 Inmunoquemia, además de aumentar su cartera de clientes locales, estaba, incluso, realizando gestiones para comenzar a exportar sus productos biológicos a Chile, Corea del Sur, Brasil, Italia y México. Para los directivos de Sidus, la producción de biológicos posibilitaba la apertura tanto de una nueva franja de negocios, como de nuevos mercados. Además, los directivos de Sidus siguieron de cerca el crecimiento de Inmunoquemia, como una empresa argentina del sector farmacéutico, que con científicos que desarrollaban nuevos productos biológicos para el mercado, alcanzaba tanto un rápido reconocimiento por parte de una importante variedad de actores, como así también significativas ganancias.

**iv)** La cuarta explicación se vincula al interés que la biotecnología había comenzado a generar para la industria farmacéutica, tanto a nivel mundial, dado que las grandes firmas farmacéuticas fueron las primeras en hacer acuerdos con laboratorios públicos que dominaran técnicas de ingeniería genética y en crear áreas de biotecnología o de ingeniería genética en sus plantas, como así también a nivel nacional<sup>76</sup>.

**v)** Por último, aquellos intereses se combinaron con la necesidad de dinamizar y expandir la empresa, propias de la segunda generación. El Presidente de Sidus, Antonio Argüelles (70 años) estaba preparando la sucesión de la firma a su hijo, el Lic. en Comercialización y Administración (Universidad Argentina de la Empresa) Marcelo Argüelles (34 años) quien se estaba afianzando en la dirección. Marcelo Argüelles tenía un interés particular en el proyecto, porque veía en la creación de un área de I+D y de producción y comercialización de biológicos, entre ellos el interferón, un medio para

---

<sup>76</sup> Los actores vinculados a la industria farmacéutica argentina comienzan a analizar las aplicaciones de la biología molecular en la producción de fármacos en los inicios de la década de 1980. Por ejemplo en el VIII Congreso Farmacéutico Argentino, que organizara la Confederación Farmacéutica y Bioquímica Argentina en 1982 se introdujo una nueva Sección de Trabajo denominada “Biotecnología y Microbiología Industrial”. El Presidente del Comité Científico justificó así la novedad. “La Sección de Biotecnología y Microbiología Industrial, permitirá a nuestros farmacéuticos informarse, entre varios temas a considerar, los referidos por ejemplo, a los de Ingeniería Genética, tan en boga, así como los progresos alcanzados en el campo de la Biología Molecular y conocer como el hombre de ciencia de hoy puede diseñar microorganismos con una dotación genética amplificada o alterada, y disponer de micro-entidades que funcionan como verdaderas factorías químicas, capaces de sintetizar moléculas tan complejas de naturaleza polipeptídica, como la insulina, la hormona de crecimiento, el interferón, etc.” (Correo Farmacéutico, 1982a. 18-19).

destacarse en vistas a conseguir la sucesión del cargo de presidente de Sidus y así asegurar su liderazgo al frente de la firma<sup>77</sup>.

Antes de tomar una decisión sobre cómo integrar la producción de interferón leucocitario en la farmacéutica Sidus, Marcelo Argüelles y su padre analizaron diferentes alternativas. En base al análisis de la información recogida, es posible sostener que las opciones que evaluaron fueron las siguientes.

**i)** Una de las alternativas que estudiaron fue comprar Inmunoquemia, la cual había demostrado durante la década de 1970 gran dinamismo en cuanto al desarrollo, provisión y venta de insumos biológicos a partir de su personal científico, sus interacciones con instituciones de I+D públicas, con empresarios farmacéuticos y organismos regulatorios. A partir de la relación intensa que había mantenido Sidus con Inmunoquemia –por ejemplo, tanto Antonio como Marcelo Argüelles visitaron repetidamente la planta de producción de Inmunoquemia–, los directivos de Sidus habían notado algunas posibilidades de los productos biológicos. Esto no fue posible debido al desinterés por parte de los dueños de Inmunoquemia.

**ii)** Otra de las alternativas que evaluaron los directivos de Sidus fue asociarse con Inmunoquemia. En el marco de estas negociaciones, Díaz, Inglesini y Ejden viajaron junto a Antonio y Marcelo Argüelles a San Pablo, con el objetivo de estudiar la posibilidad de montar en conjunto una empresa de producción de interferón en Brasil, donde Inmunoquemia comercializaba algunos de sus productos y estaba iniciando gestiones para vender interferón (bajo el nombre “Viruferón”) al laboratorio Insufarm. Pero los dueños de Sidus se inclinaban a internalizar la producción de interferón en su planta.

**iii)** Paralelamente a estas tratativas, Argüelles padre e hijo tuvieron negociaciones con Cortada de De la Peña. La investigadora propuso asesorar a la farmacéutica en el diseño del área destinada a la producción del interferón y en la producción del mismo, pero planteó reservarse la realización del control de calidad en el Instituto Roffo, dado que ella pretendía continuar su carrera como investigadora en el instituto y en CONICET. Pero los directivos de Sidus aspiraban a tener en la planta el dominio de todas las fases de la producción, por lo tanto, no prosperaron esas negociaciones.

**iv)** La opción elegida finalmente fue internalizar las capacidades de I+D a partir de la cooptación de recursos humanos de Inmunoquemia. Los Argüelles tuvieron conversaciones con Alberto Díaz. En 1979 Díaz decidió dejar Inmunoquemia e inició un

---

<sup>77</sup> Esta interpretación también es sostenida por Bercovich y Katz (1990).



proceso de búsqueda de “empresas farmacéuticas más grandes”<sup>78</sup> donde poder seguir realizando investigación y producción de biológicos a una mayor escala. Con esta idea se contactó con Marcelo Argüelles con el cual se había generado una relación de confianza a partir de la provisión de principios activos biológicos –y de monografías aprobadas para la comercialización de los medicamentos–, “SECREGAM”, “Inmunogamma” e “Inter-A11”. Junto a Díaz, también se incorporó a Sidus Marcelo Criscuolo, otro investigador empleado –brevemente– por Inmunoquemia. Con ello, Inmunoquemia dejó de disponer del director del equipo abocado a la producción de interferón. De esta manera, la estrategia finalmente adoptada por Sidus para ingresar tanto al desarrollo como a la producción de biológicos consistió principalmente en la cooptación de recursos humanos altamente calificados de una empresa más pequeña del sector, quienes habían incorporado en los años previos el *know how* necesario para la instalación de la primera planta de producción de interferón en la Argentina, cuando las investigaciones a nivel internacional, en ese entonces, estaban en una fase experimental.

Finalmente, Marcelo Argüelles y Díaz llegaron a un acuerdo para desarrollar un área de biotecnología dentro de Sidus con el objetivo de comenzar a elaborar productos biológicos, en principio interferón, y analizar si con el tiempo se podría convertir en un área de I+D de Sidus. En julio de 1980 se desarrolló una reunión en la sede comercial de la empresa farmacéutica Sidus S. A. ubicada en la calle Larrea 926, Capital Federal. En el encuentro, Marcelo Argüelles junto a Díaz intentaron convencer al Directorio de Sidus de la conveniencia de crear un área de producción de biológicos en el interior de la firma Sidus.

El Directorio estaba formado por seis integrantes de la familia Argüelles y en el mismo tenían un liderazgo predominante el padre y tío de Marcelo, Antonio Argüelles y Miguel Argüelles. La propuesta que se presentó a la familia Argüelles incluía una estimación de los recursos humanos, instalaciones, equipos e insumos que se necesitaban para producir interferón a través del cultivo de leucocitos.

A partir de la aprobación de la propuesta por el Directorio, en agosto de 1980 se creó el “Área de Biotecnología del Instituto Sidus S. A.”

---

<sup>78</sup> Entrevista a Díaz, Mayo de 2005.

## 2.2.2. “Todo lo hicimos a poncho tipo universidad”<sup>79</sup>

A continuación se presenta un breve resumen de los principales hitos del Área de Biotecnología durante su breve existencia entre 1980 y 1982.

Díaz asumió el rol de Director General, y consultaba con Marcelo Argüelles las diferentes decisiones relacionadas al montaje del laboratorio, contratación de personal, compras de insumos y maquinarias.

En un comienzo se iniciaron simultáneamente las actividades de.

- Seleccionar al personal
- Diseñar y montar el laboratorio
- Comprar el equipamiento y los insumos
- Diseñar el proceso de producción de interferón vía leucocitos

A fines de 1980 se concretó la incorporación de un grupo de investigadores y técnicos de reconocidos centros de investigación de ciencias biológicas del país, algunos con formación en el exterior.

El Director General junto a los investigadores que se iban reclutando procedieron a diseñar y montar las instalaciones. El laboratorio se instaló en la misma fábrica de producción de productos medicinales de Sidus en Bernal, usando un sector que estaba en desuso. Por lo tanto, no fue necesario invertir en un nuevo predio. Se construyó un laboratorio que tenía aproximadamente 250 m<sup>2</sup>. Dado que estaba en el mismo edificio que la planta de Sidus, también se pudo ahorrar recursos al contar con parte de su infraestructura en materia de servicios de apoyo, mantenimiento y administración (recursos humanos y contable).

En la construcción del laboratorio, es decir el tipo de instalaciones, disposición de las instalaciones y elementos de seguridad, se utilizaron las capacidades de los miembros del Área de Biotecnología. Fue fundamental la experiencia y conocimientos que disponían algunos de sus profesionales a partir tanto de su trabajo en la firma Inmunoquemia como en laboratorios públicos. A diferencia de los laboratorios universitarios donde habían trabajado la mayoría, el laboratorio de Inmunoquemia contaba con un área de producción para el escalado de productos biológicos, el cual sirvió como modelo inicial para la construcción del área de producción de interferón. Sin embargo, en principio, el diseño edilicio fue imaginado por los integrantes del Área de Biotecnología como un laboratorio universitario “expandido” en sus dimensiones, con el agregado de un área de producción.

---

<sup>79</sup> Frase tomada de entrevista a Díaz (Julio 2005) en relación a cómo se construyó el Área de Biotecnología.

En el diseño del laboratorio se le dio prioridad a las áreas necesarias para producir interferón humano a través del cultivo de células.

- Laboratorio de cultivo de células
- Laboratorio de purificación de proteínas
- Pequeño bioterio
- Zona de lavado y esterilización
- Biblioteca
- Laboratorio de ingeniería genética

El laboratorio de cultivo de células se utilizaba para la inducción del interferón y el control de calidad del mismo. El laboratorio de purificación de proteínas se empleaba para purificar el interferón.

El área de ingeniería genética no estaba prevista cuando se decidió crear el Área de Biotecnología y no figuraba en los diseños iniciales del laboratorio. Se decidió agregar en 1981, a partir de la iniciativa de Díaz de incorporar dos bioquímicos especializados en microbiología e ingeniería genética.

Durante la primera fase también se creó una significativa biblioteca, se fueron adquiriendo volúmenes a partir de la suscripción a los principales *journals* de las ciencias biomédicas y de revistas de industria química y biológica.

El montaje del laboratorio llevó aproximadamente un año (Díaz, 1989. 245). La inversión inicial para la constitución del Área de Biotecnología fue de aproximadamente 300.000 dólares (Bercovich y Katz, 1990). Las oficinas comerciales se ubicaron en la misma sede de Sidus en Capital Federal.

En 1981, al poco tiempo de la creación del Área de Biotecnología, comenzó la producción de interferón vía leucocitaria. Uno de los principales objetivos que se planteó el Área de Biotecnología fue producir interferón humano tipo alfa *in-house* con la intención de mejorar las técnicas utilizadas por la anterior firma proveedora Inmunoquemia, a fin de obtener mejoras en los procesos y elevar los estándares de calidad.

La tecnología que se empleó en la producción de interferón vía leucocitaria no poseía sistemas automatizados, en este sentido no se diferenciaba de los laboratorios de Finlandia y Cuba, aunque tenía una escala más pequeña, porque en esos países contaban con importantes recursos públicos, tanto a nivel de financiamiento como de provisión de sangre.

Simultáneamente, en 1981 se comenzó con la investigación para producir el interferón alfa vía técnicas de ADN recombinante. Por lo tanto, durante esta fase el Área de Biotecnología decidió encarar simultáneamente el desarrollo de interferón humano alfa vía leucocitaria y recombinante (Véase Box N° 6). La iniciativa de comenzar los desarrollos para producir interferón vía recombinante fue pergeñada en 1981 entre el Director General y dos investigadores especializados en técnicas de ingeniería genética.

**Box N° 6**  
**ADN Recombinante**

Las proteínas son moléculas que llevan a cabo la mayor parte los procesos catalíticos de la célula o bien forman parte de las estructuras celulares. Es decir que las células son fábricas de proteínas, estas son producidas por la combinación de aminoácidos. El modelo de combinación está contenido en el genoma, que es portador de toda la información genética. Este material está formado por una sustancia llamada ADN (ácido desoxirribonucleico). La parte de una cadena de ADN que codifica (que tiene la información) para la producción de una proteína determinada se llama gen. De esta manera el mensaje de una porción del ADN se expresa en la síntesis de una determinada proteína. A través de técnicas de ingeniería genética lo que se puede hacer es aislar esos genes de su contexto celular natural e introducirlos (“recombinarlo”) en el ADN de otro organismo vivo, ya sea en bacterias o células para que sinteticen la proteína. De esta manera la célula receptora adquirirá una propiedad que antes no poseía. Así, se pueden obtener proteínas de estructura y actividad biológica similar a las naturales. Dado que en ciertas patologías el cuerpo humano puede producir las proteínas en menor cantidad de “lo normal”, las proteínas recombinantes de uso farmacéutico se suelen utilizar para compensar tal deficiencia.

Estos intentaban seguir recientes desarrollos científicos y tecnológicos observados tanto en las nacientes empresas de biotecnología como en centros públicos de biología molecular en Estados Unidos y Europa (Véase Box N° 7).

**Box N° 7**  
**El surgimiento de la Industria Biotecnológica orientada a la salud**

A partir de inicios de la década de 1980, la industria farmacéutica atravesó importantes cambios, fundamentalmente a partir de la “revolución de la biología molecular”, que permitió analizar, manipular y construir nuevas moléculas. Esto modificó la estructura de la industria farmacéutica, y los vínculos tanto entre las mismas firmas, como así también entre las firmas y los centros de investigación (Pisano, 1991; Powell y Brantley, 1992 y Henderson, Orsenigo y Pisano, 1999). Esto no creó un nuevo patrón único de desarrollo tecnológico, sino que dio origen a dos trayectorias diferentes, que solo recientemente han convergido. La primer trayectoria consistió en la utilización de la ingeniería genética y la biología molecular como una herramienta de producción de proteínas cuyas propiedades terapéuticas ya eran conocidas. La segunda trayectoria se caracterizó por el uso de la biotecnología como una herramienta para mejorar la productividad en la búsqueda de nuevas drogas químicas convencionales de bajo peso molecular. Recientemente, producto de la convergencia de aquellas dos trayectorias, ha emergido una tercera. Los esfuerzos se dirigen a la búsqueda de drogas de alto peso molecular que pueden ser producidas utilizando técnicas de la ingeniería genética –difíciles de producir por síntesis química o fermentación–, pero cuyas propiedades terapéuticas no son completamente conocidas. Debido al foco de interés de este trabajo, nos detendremos en la primera y la tercera. La primer trayectoria, con una alta presencia en Estados Unidos, conllevó la creación de un importante número de Nuevas Firmas de Biotecnología (NFB) integradas por científicos

provenientes de laboratorios de universidades con habilidades para producir proteínas a través de la ingeniería genética (Sasson, 1993 y Kornberg, 2001). En un comienzo se produjeron –en bacterias y células– proteínas cuya estructura y propiedades eran conocidas (insulina, hormona de crecimiento, tPA) porque esto facilitaba el proceso de desarrollo, aminoraba los tiempos de su aprobación y no implicaba un gran esfuerzo en marketing debido a que ya existía un mercado para esas drogas. Esto provocó grandes cambios en la estructura organizacional de la industria, que modificaron tanto los procesos de desarrollo como los de producción. Pisano (1996) lo resume así. Mientras que la industria farmacéutica basada en química se sustentaba en “*learning before doing*” en el laboratorio, la industria farmacéutica centrada en biotecnología implica procesos imposibles de realizar sin “*learning by doing*”. Porque en esta, el desarrollo y el escalado de cada nueva molécula implican un proceso enteramente novedoso, poco comparable al de otra molécula, incluso desarrollada en la misma firma.

En la tercer trayectoria, el conocimiento profundo de las características biológicas de las enfermedades es fundamental para encontrar una proteína que tenga los efectos terapéuticos deseados. Las habilidades para desarrollar estos conocimientos se encontraban presentes en las NFB, pero estas no disponían de otras capacidades necesarias para el lanzamiento de nuevos productos.

Así, la introducción de la biología molecular en la industria farmacéutica favoreció a que desde los comienzos de la década de 1980 se produjera una explosión de acuerdos entre compañías, en su mayoría entre las NFB y las grandes compañías farmacéuticas. La mayoría de las grandes compañías invirtieron en I+D en biotecnología a través de acuerdos de colaboración, contratos de I+D y *joint ventures* con las nuevas *start-ups* biotecnológicas (Arora y Gambardella, 1990 y Pisano, 1991). Las NFB integradas por científicos se convirtieron en proveedoras de tecnologías e I+D. Pero sobre todo para el lanzamiento de los nuevos agentes terapéuticos, se necesitaban también otras competencias en investigación clínica, marketing, distribución y gestión de trámites regulatorios, más típicas de las grandes compañías farmacéuticas. Progresivamente las grandes firmas han tendido hacia la adquisición de las NFB y hacia una mayor integración vertical dentro del grupo.

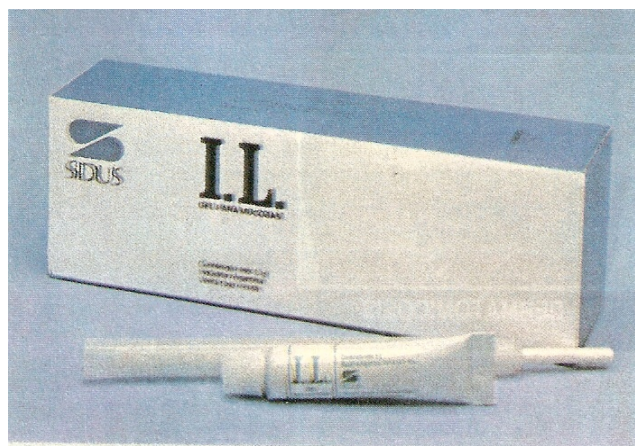
Las firmas de biotecnología no solo transfirieron un conjunto de técnicas de la ingeniería genética hacia las grandes firmas, también fueron las primeras en desarrollar una nueva “arquitectura” propia de los procesos biotecnológicos (Henderson, Orsenigo y Pisano, 1999). Históricamente, la investigación y la producción eran tratadas como actividades bien diferenciadas. Las pequeñas *start-ups* de Estados Unidos mostraron que las técnicas de la ingeniería genética utilizadas para fabricar drogas de alto peso molecular requieren una alta integración entre investigación, desarrollo y producción. Las compañías que más rápidamente valoraron e incorporaron las nuevas tecnologías fueron las que invertían en investigación y tenían una inserción en la comunidad científica. Se destaca que las NFB también llevaron conocimientos sobre las nuevas tecnologías hacia las universidades.

Estos cambios ocurridos en la industria farmacéutica no fueron uniformes, asumieron diferente forma en distintas regiones del mundo (Henderson, Orsenigo y Pisano, 1999). En Estados Unidos se produjo tanto la emergencia de un nuevo actor, las *start-ups* especializadas en biotecnología, como así también la creación de programas de biotecnología en las grandes compañías. Esto se produjo por una serie de combinación de factores. clima financiero favorable (*venture capital*), fuerte protección de la propiedad intelectual, establecimientos científicos y médicos que podían complementar las competencias limitadas de las NFB, un régimen regulatorio que no restringía la experimentación genética y fundamentalmente una importante base científica local y normas académicas que permitieron el rápido traslado de los resultados académicos a las NFB. Este último elemento fue muy importante, dado que la mayoría de las *start-ups* americanas tuvieron vínculos con departamentos de investigación universitarios especializados en biología molecular. Esta interacción fue muy relevante porque como ha destacado Pisano (1996), en los primeros años de esta naciente industria la explotación de la biotecnología requirió una importante cantidad de conocimientos tácitos que no se podían adquirir fácilmente a través de la literatura científica.

En Europa –al igual que en América latina y Asia– esa combinación de factores no tuvieron lugar y se produjo un rezago en la utilización de las nuevas tecnologías. Así, si bien en Europa las respuestas fueron diferentes según el país, a nivel general se puede afirmar que no se produjo el surgimiento de un nuevo sector especializado en biotecnología. Las grandes firmas farmacéuticas de Suiza e Inglaterra combinaron la construcción de capacidades internas en biotecnología con fuertes programas de adquisición de pequeñas firmas. En cambio las firmas farmacéuticas de Francia, Alemania e Italia han adoptado en un nivel muy bajo las técnicas de la ingeniería genética.

En esta fase el Área de Biotecnología proveyó a Sidus de interferón alfa producido a través de cultivo de células, el cuál era utilizado para el desarrollo de fármacos de aplicación local (ojos, rostro y genitales) para tratar infecciones virales. El medicamento lo comercializó Sidus a partir de 1982 con el nombre de “IL” (Interferón Leucocitario), previa aprobación de la monografía en Salud Pública de la Nación.

**Figura N° 9 - Publicidad de IL. Intefeerón Leucocitario**



Fuente. Piel (1988)

A partir de ese momento Sidus dejó de comercializar el Inter-A11 (IFN + Ig As). Esta decisión le permitía a la empresa mayor integración vertical, al no depender de la provisión de esos dos principios activos por parte de la empresa de biológicos. Además, la decisión de lanzar al mercado un nuevo producto antiviral sin Ig As se vinculaba a las dificultades que representaba para la farmacéutica intentar producir esa inmunoglobulina, lo cual implicaba montar una estructura de proveedores de calostro, controles de calidad del insumo, el sistema para su producción y purificación, entre otros.

A continuación se hace un análisis de las principales dimensiones de análisis de la trayectoria socio-técnica en la fase 1 (1980-1982).

### **2.3. Principales Fenómenos Socio-Técnicos**

#### **2.3.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollo de productos**

Con el objetivo de analizar las diferentes características que asumieron los desarrollos y productos realizados por el Área de Biotecnología, se ha dividido este apartado, por un lado, en desarrollo y producción de interferón vía leucocitaria, y por otro

lado, en desarrollo de interferón vía recombinante, es decir, las dos principales líneas de trabajo. Finalmente, se hace un análisis de las publicaciones de los integrantes.

### **2.3.1.1. Desarrollo y producción de interferón vía cultivo de células**

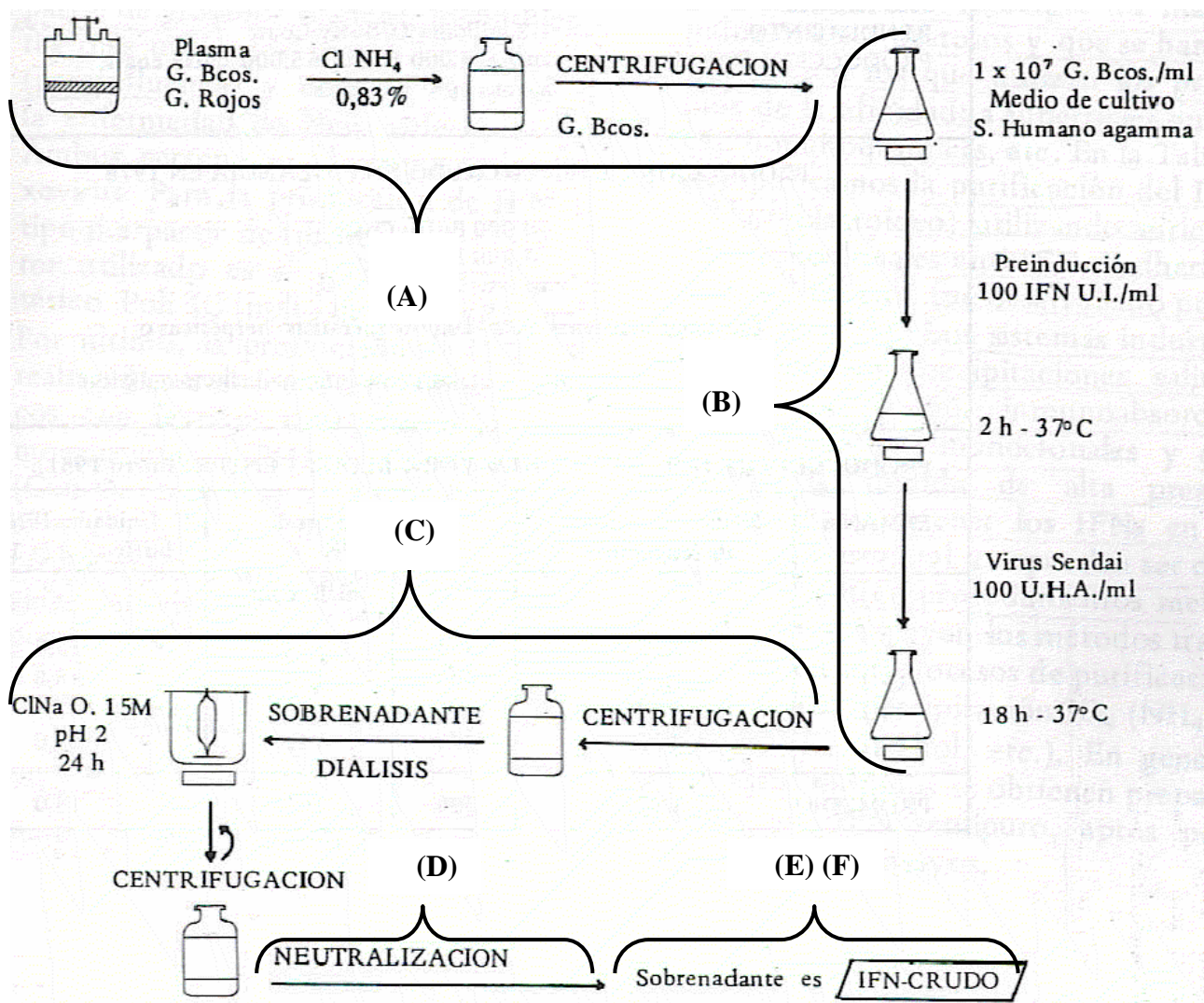
Para intentar mejorar el desarrollo y producción de interferón a través del cultivo de células los profesionales y técnicos plantearon y resolvieron problemas de distinta índole. Para avanzar en su resolución recurrieron a un conjunto heterogéneo de recursos en los que se incluyen fundamentalmente. capacidades acumuladas, asesores informales, y adquisición de información a través de literatura especializada.

En un principio, el Área de Biotecnología retomó el *know-how* de la empresa de biológicos Inmunoquemia y de la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo en la producción de interferón vía leucocitaria a través de la incorporación de personal de la ex-firma proveedora. El Director General del Área de Biotecnología se sirvió del aprendizaje acumulado en su paso por Inmunoquemia y en la interacción con el Instituto Roffo en tecnologías de producto, proceso y organizacionales para la producción de interferón. Además de contar con cierto dominio de las técnicas de cultivo de células, virología y purificación de proteínas, lo más significativo es que tenía un conocimiento de todos los pasos y técnicas que se utilizaban en el proceso productivo tanto en Inmunoquemia como en el Roffo. El Área de Biotecnología se propuso mejorar las fases del proceso de producción de interferón siguiendo el método difundido por Cantell y Falcoff.

El desarrollo del interferón alfa vía leucocitaria comenzó en 1980 y su puesta en producción fue en 1982. Para su producción los profesionales y técnicos debieron especializarse en diferentes técnicas y especialidades. cultivo de tejidos, virología y purificación de proteínas.

Estas diferentes técnicas se articulaban en distintas etapas del proceso productivo. A continuación se presenta un esquema de los pasos para la producción de interferón a través de su inducción en cultivos de leucocitos humanos en el Área de Biotecnología durante la fase 1.

**Figura N° 10 - Inducción de interferón en Cultivo de Leucocitos Humanos en el Área de Biotecnología (1982)**



Fuente. Criscuolo, M., Zorzópolos J., Díaz A. (1982). "Interferón. de la bioquímica a la clínica", *Revista Argentina de Transfusión*, Vol. 8, N° 3, pp 45-50 y edición propia.

Las Fases del proceso de producción de interferón vía leucocitos en el Área de Biotecnología eran<sup>80</sup>.

- a) obtención y posterior purificación (por centrifugación) de los glóbulos blancos eliminando el plasma y los glóbulos rojos;
- b) colocación de los glóbulos blancos purificados en un medio de cultivo adecuado (cultivo celular en balones), agregando un virus inductor de interferón; agitación durante 20 horas, a una temperatura de 37 grados centígrados;

<sup>80</sup> En este punto se sigue en principio a Bercovich y Katz , 1990. 119-125



- c) centrifugación para eliminar las células, dado que los glóbulos blancos expulsan el interferón al medio y que el líquido sobrante contiene el interferón;
- d) inactivación del virus (para evitar que el virus se introduzca en el producto farmacéutico final);
- e) purificación parcial del interferón así obtenido hasta una actividad específica de 100.000 ( $10^5$ ) unidades internacionales por miligramo de proteína total.
- f) control de calidad del interferón a través de valorar la acción antiviral del interferón.

Al no existir una red de proveedores locales de equipos sofisticados para la producción de biológicos y al considerarse costosa su adquisición a través de la importación, se iniciaron tareas para su producción a partir de su desarrollo *in house*, mediante la colaboración entre los investigadores, artesanos vidrieros y torneros locales. Prácticamente todo el proceso de producción fue diseñado por el personal del Área de Biotecnología, con excepción del material analítico y unos pocos equipos (ultracentrífuga).

A continuación se hace análisis de los diferentes problemas tecno-productivos que se planteó el grupo fundador y las diferentes soluciones que hallaron tanto en el desarrollo como en el escalado.

a) El primer problema que se planteó el Área de Biotecnología fue cómo abastecerse de sangre con el objeto de obtener leucocitos. En la producción de interferón humano natural en institutos de investigación radicados en Finlandia y Cuba se contó con la provisión de los centros públicos de bancos de sangre. Este no podía ser el caso del Área de Biotecnología, que pertenecía a una firma privada. Además, en la Argentina no existía una industria del tratamiento de la sangre con fines comerciales. En este contexto, se decidió obtener el insumo a través de la realización de convenios con centros de hemoterapia de hospitales públicos, como el del Hospital de Clínicas de la UBA.

Los procesos de aprendizaje se extendieron más allá de la firma. El personal de los centros de hemoterapia recibía una capacitación de carácter informal por parte del personal del Área de Biotecnología en el adiestramiento para el almacenamiento de los leucocitos en “bolsas triples” especiales. En algunos casos llegó a proveerlos de las mismas dado que no eran utilizadas con asiduidad en los centros. Los leucocitos eran sometidos a controles serológicos de calidad con el objeto de detectar a partir de test de diagnóstico. hepatitis B, chagas y sífilis. La provisión mensual durante el primer año era de aproximadamente de 400 bolsitas (1 dador = 1 bolsa =  $\frac{1}{2}$  litro)

**b)** El segundo problema que se plantearon fue la construcción de todo el sistema de cultivo, ya que localmente no existían empresas proveedoras y su importación era considerada muy onerosa.

Por un lado, el personal junto a artesanos vidrieros (ajenos a la firma) diseñaron y fabricaron balones de vidrio de 5 litros para realizar el cultivo de glóbulos blancos. Uno de los retos fue evitar que se peguen al vidrio tanto los glóbulos blancos como el interferón, esto lo lograron a partir del tratamiento del vidrio.

Por otro lado, se planteó el problema de la construcción de los equipos de agitación, para su diseño y armado trabajaron en conjunto con torneros. El desafío que formularon era que la forma de las paletas produjeran lo que consideraban. niveles bajos de turbulencia, alto contacto y alta oxigenación del medio. Este sistema de agitación permitió al grupo controlar varias variables (la velocidad de agitación, el PH y la cantidad de virus) y diferentes combinaciones de las mismas.

Por otro lado, se planteó el problema de obtener el medio de cultivo, es decir los nutrientes proteicos con el objetivo de asegurar la sobrevivencia de las células. Al no existir una firma local proveedora de suero humano sin gammaglobulina, se decidió montar *in house* su fabricación a partir de la utilización del plasma de la sangre humana.

Finalmente, la firma se planteó el problema de cómo aprovisionarse del virus Sendai, el mismo que utilizaba Cantell y que había empleado Inmunoquemia. Se optó por la importación de una semilla del virus y a partir de su reproducción en huevos embrionados se lo replicó en el laboratorio hasta conformar un *stock* del mismo. Fueron variando las cepas del virus con el objeto de encontrar las que inducían mayor cantidad de interferón. Además, se decidió purificarlo para evitar la introducción de las proteínas del huevo en el producto, tal como se había realizado en Inmunoquemia.

Las etapas de centrifugación (**c**) e inactivación del virus (**d**) no plantearon grandes dificultades al grupo, dado que las pudo resolver a partir de la experiencia de producción en Inmunoquemia y a la información obtenida en los *papers* sobre el tema.

Con respecto a la purificación (**e**), en esta primera fase utilizó el mismo sistema que Cantell había publicado en 1978 basado en la precipitación con tiocinato de potasio y la elevación gradual del pH para la eliminación selectiva de diferentes proteínas.

**f)** Finalmente, para la titulación fueron fundamentales dos aportes, el del laboratorio de ingeniería genética y el de los técnicos. Al no conseguir las mismas líneas celulares de las que disponía el Instituto Roffo y no dominar completamente la técnica de cultivo de tejidos, el laboratorio de ingeniería genética contribuyó a elaborar un sistema de

evaluación del interferón basado en la cuantificación de las enzimas de las células atacadas por el virus liberadas al medio de cultivo<sup>81</sup>. El otro aporte fue el de los técnicos, que, a diferencia de los químicos, disponían de un *know how* para trabajar con material biológico y mantenerlo en condiciones de esterilidad.

Una vez hecho esto se enviaba a una empresa de servicios para realizar la formulación galénica. En esa etapa el equipo de profesionales hacía un seguimiento de los parámetros de estabilidad, integridad, biodisponibilidad y degradación del medicamento. Se realizaba el proceso de liofilizado del interferón para su comercialización farmacéutica en forma de gotas y cremas para aplicación externa.

Como se mencionó anteriormente, en la resolución de estos problemas fue central la experiencia previa de interacción de dos de sus miembros (ex-Inmunoquemia) con la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo. Pero además el Área de Biotecnología se sirvió de distintos tipos de prácticas de aprendizaje para mejorar los rendimientos productivos.

Como referencia básica para el diseño y fabricación del proceso de producción del interferón se contó con el acceso a las publicaciones de Cantell. Esto se vio facilitado a partir de la conformación de una biblioteca propia especializada y actualizada.

Pero además se recurrió a otras formas de aprendizajes. Como la visita de laboratorios de producción de interferón leucocitario en otros países y la consulta a expertos extranjeros. Se consultó a dos referentes internacionales como Cantell y Falcoff. Esto fue posible por la inserción del grupo de profesionales de la firma en el ámbito académico internacional.

A partir de todas estas actividades, los profesionales y técnicos se focalizaron en el diseño de tecnologías de proceso y en lograr un mayor grado de estandarización que el conseguido en Inmunoquemia.

### **2.3.1.2. Desarrollo de interferón vía ADN recombinante**

Los profesionales que conformaron el laboratorio de ingeniería genética y el Director General tenían acceso a revistas científicas (entre otras Nature, Cell, Science, Gene, Biochemistry) especializadas en química, bioquímica y biología donde se estaban publicando los primeros resultados del uso de la técnica de ADN recombinante para producir proteínas humanas en bacterias, entre ellas el interferón. Esta era una línea de investigación en auge en los principales centros de investigación de las ciencias

---

<sup>81</sup> Véase Criscuolo, Mella, Caputo y Díaz (1982).

biomédicas en países desarrollados (básicamente Estados Unidos, Japón y países de Europa) y se estaba comenzando a utilizar en las primeras firmas de biotecnología en Estados Unidos.

**Box N° 8**  
**Producción de interferón por ADN recombinante**

Si bien de forma progresiva las técnicas para producir interferón leucocitario permitieron aumentar su productividad y grado de pureza, en los lugares donde se producía, sus rendimientos productivos se consideraban reducidos, su pureza insuficiente y su costo alto. Esto condujo a distintos laboratorios a intentar obtenerlo a través de técnicas de ADN recombinante (OMS, 1982). A comienzos de la década de 1980, según Löwy, luego de la clonación del gen de interferón humano “la producción rápida del interferón humano recombinante (basado en técnicas de ingeniería genética) devino el objetivo principal de la industria biotecnológica” (Löwy, 1996. 124). Esta autora afirma que muchas de las empresas biotecnológicas que emergieron en esos años, como Biogen, Genentech, Cetus Corporation, Interferon Sciences y Amgen, orientaron sus esfuerzos hacia la producción de interferón recombinante como parte de una estrategia más amplia consistente en lograr “una terapia anticancerosa eficaz sustentada en moléculas elaboradas a partir de los métodos de la ingeniería genética” (Löwy 1996. 124). La convergencia de objetivos por parte de estas empresas, según Löwy, generó un ambiente sumamente competitivo que implicó “una movilización de recursos y de capitales sin precedentes, así como una rivalidad creciente entre dichas sociedades” (Löwy, 1996. 125).

En enero de 1980 el investigador Charles Weissman del Instituto de Biología Molecular de la Universidad de Zurcú (Suiza) vinculado a la firma de biotecnología Biogen (Estados Unidos) obtuvo de Cantell los genes activados de los glóbulos blancos que producían interferón. Esto ayudó a que fuera el primero en construir un clon de *Escherichia coli* que producía moléculas de interferón alfa a partir de la recombinación de ADN (Nagata et al., 1980). El desarrollo llevó tres años y Schering-Plough obtuvo los derechos después de contribuir tanto con 8 millones de dólares para el financiamiento de la investigación, como así también aportar su *know how* en el escalado. En octubre de 1980 Genentech anunció que había logrado el clonado y expresión de interferón humano alfa 2 en bacterias. El producto sería producido y comercializado por Roche, la cual pagó *royalties* por el uso de la patente de Genentech. Ese mismo año, el Instituto del Cáncer Japonés anunció la obtención de interferón humano beta vía recombinante. Resultados similares obtuvieron Genentech, los institutos Weizmann (Israel) y Pasteur (Francia).

En base a las diferentes fuentes de información consultadas como la bibliografía a la cual tuvieron acceso los profesionales, los congresos de los que participaron y el tipo de vinculaciones con el sistema científico internacional que establecieron, se puede afirmar que gran parte de los integrantes del Área de Biotecnología estaban informados de aquellos recientes desarrollos (Véase Box N° 7 y N° 8) e intentaron emularlos en el ámbito de Sidus.

En este sentido, para los químicos y bioquímicos, iniciar esa línea de investigación en el Área de Biotecnología representaba trabajar en un tema considerado relevante a nivel científico con alguna posible utilidad comercial. El grupo de profesionales que integraba el Laboratorio de Ingeniería Genética justificaba el trabajo en esa línea de investigación y desarrollo planteando que la producción a través de técnicas de ADN recombinante

resolvía el problema de cómo aumentar la producción de interferón<sup>82</sup> para su aplicación como inyectable en vistas a su comercialización para el tratamiento de tumores, dado que consideraban –al igual que gran parte de los especialistas– que tenía propiedades como antineoplásico, es decir, que podía inhibir el crecimiento de los tumores. En este sentido, en 1981 comenzó la investigación en vistas a conseguir producir el interferón alfa 2 vía técnicas de ADN recombinante paralelamente a su producción vía leucocitaria. Cabe recordar que hacía solo un año que Biogen había anunciado la obtención de bacterias que producían interferón alfa y que Genentech había logrado aislar el gen ese mismo año.

A partir de la difusión en revistas científicas de la información básica para efectuar el proceso de desarrollo de interferón vía recombinación de ADN, el Laboratorio de Ingeniería Genética se dispuso a experimentar el aislamiento del gen, la expresión del gen en una bacteria y la fermentación, tratando de reproducir los experimentos publicados. Para esto contaba con la experiencia en ingeniería genética y microbiología de parte de su personal profesional (Véase el apartado. 2.3.2.3. Perfil, formación y dedicación del personal). Además había una acumulación de conocimientos en desarrollo y producción de interferón alfa a través de leucocitos en parte de su personal. Esto le facilitó el conocimiento sobre las propiedades de esa proteína, algunos aspectos vinculados a su purificación y posibilidades de aplicaciones clínicas y utilizaciones terapéuticas.

Entre 1981 y 1982 la firma comenzó a generar cierta capacidad de investigación y desarrollo de moléculas modificadas genéticamente y de dominio de técnicas básicas de genética como fragmentación de ADN a partir de enzimas de restricción, purificación de un plásmido, ligamento de dos partes de ADN, introducción de ADN en vectores a clonar, introducción de vectores híbridos en bacterias, selección de clones, purificación de proteínas y desarrollo de anticuerpos monoclonales.

En 1982 el grupo de profesionales del Laboratorio de Ingeniería Genética de la firma encaró decididamente el aislamiento del gen del interferón. Los primeros desarrollos de centros de referencia en el tema le permitieron conocer en profundidad la estructura de la proteína y deducir la secuencia de nucleótidos del gen. El aislamiento en Biogen y Genentech había insumido aproximadamente tres años de trabajo de grupos conformados por una selección de científicos reconocidos a nivel internacional de la biología y bioquímica. Gran parte del esfuerzo de estos grupos fue utilizado en un trabajoso *screening* hasta encontrar el gen que codifica el interferón. Dado que la secuencia era conocida a

---

<sup>82</sup> Diferentes fuentes estiman que los costos de producción vía recombinación de ADN serían entre 5 y 10 veces menores que los de la vía leucocitaria.

partir de las publicaciones, el grupo del Laboratorio de Ingeniería Genética pudo ahorrar recursos y lograr el aislamiento del gen en solo un año.

Eso se logró a partir de la utilización de una sonda (detector de genes), que incluye la síntesis de una región de los genes de interferón, para identificar los clones de interferón. Esta sonda fue comprada a una compañía comercial norteamericana. Consiguieron una biblioteca de genes (trozos de ADN clonados en plásmidos) humanos donde se utilizó la sonda para detectar los clones que presentaban señales de hibridación más fuertes. Se aisló un gen y se utilizó un plásmido de expresión (que se obtuvo a partir de una relación con el Dr. Marcos Soria en Italia) introducido en una bacteria de *Escherichia coli* utilizada como huésped. Así, la firma obtuvo su primer clon de interferón alfa 2. El mismo, según los *papers* de los propios profesionales del Área de Biotecnología, poseía una baja actividad biológica en comparación a los obtenidos por Genentech (Denoya, Pesce, Criscuolo, Díaz y Zorzópulos, 1983 y Ruiz Trevisán, Pesce, Criscuolo, Díaz, Corley, Denoya y Zorzópulos, 1986).

Para este desarrollo en la firma, fueron importantes las relaciones informales que tenían los profesionales que habían realizado estudios de postgrado en el exterior, porque le permitieron al grupo adquirir elementos biológicos e insumos que no se encontraban en el sistema de ciencia y tecnología local.

Dos elementos clave en este proceso se consiguieron a partir de la vinculación del grupo de profesionales con parte del sistema científico-técnico de Estados Unidos y Europa. La sonda se obtuvo a través de un investigador que trabajaba en el exterior en síntesis de oligonucleóticos. Y otro investigador, también del exterior, proveyó la biblioteca de genes.

En este sentido fue significativo que el grupo no intentara seguir exactamente el mismo camino de los grupos que inicialmente hicieron esos desarrollos, lo cual hubiera insumido importantes costos y tiempo, sino que aprovecharon la información disponible para tercerizar algunas etapas.

### **2.3.1.3. Análisis socio-cognitivo de las publicaciones**

A partir de las líneas de investigación y los desarrollos tecno-productivos iniciados en el Área de Biotecnología, el grupo de profesionales publicó varios artículos. El análisis de los mismos, presentados en el Cuadro N° 4, es fundamental para comprender la elección de líneas de investigación, modalidades de posicionamiento, construcción de la imagen de la firma, entre otras cuestiones.

## Cuadro N° 4 - Publicaciones de investigadores integrantes del Área de Biotecnología.

Años 1980-1982

NOMBRE DE ARTÍCULO	AUTORES	REVISTA	AÑO	TIPO	TEMA
Manipulación de embriones, células, núcleos y genes. Parte I. Clonaje nuclear, clonaje y fusión celular, manipulación de embriones	Denoya C.	Revista Argentina de Microbiología, Vol. 12, N° 2	1980	Revista científica	Clonaje nuclear, clonaje y fusión celular, manipulación de embriones
Análisis de estabilidad de la resistencia a antibióticos en cepas bacterianas durante pasajes sucesivos en medio no selectivo	Zorzópulos J., Ruiz Trevisán A., Denoya C., Woloj M., Ruboglio E.	Medicina, Vol. 41, N° 6	1981	Revista científica	Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas
Ingeniería genética y sus aplicaciones	Denoya C.	Revista de la Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI), Vol. 21, N° 55	1981	Revista médica	Herramientas de la ingeniería genética y sus aplicaciones a la industria
Interferón. Un sistema antiviral multifacético	Díaz A. y Zorzópulos J.	Jano. Medicina y humanidades, N° 19, Argentina	1982	Revista médica	IFN
Ingeniería genética. la medicina incorpora una tecnología revolucionaria	Zorzopulos J., Díaz A.	Jano. Medicina y humanidades, N° 22, dic, Argentina	1982	Revista médica	Aplicaciones de la ingeniería genética en medicina
Manipulación de embriones, células, núcleos y genes. Parte II. Ingeniería Genética	Zorzopulos J., Denoya C.	Revista de la Sociedad Argentina de Microbiología Vol. 14, N° 1.	1982	Revista científica	Técnicas de la ingeniería genética
Interferón. de la alquimia a la biología molecular	Díaz A. y Zorzópulos J.	Medicina, vol. 42, N° 3.	1982	Revista científica	IFN
Interferón. de la bioquímica a la clínica	Criscuolo M., Zorzópulos J., Díaz A.	Revista Argentina de Transfusión, Vol. 8, N° 3.	1982	Revista científica	IFN
Titulación de interferón por medición de actividades enzimáticas.	Criscuolo M, Mella D, Caputo M, Díaz A.	Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Mar del Plata, Argentina	1982	Congreso	IFN

Se observa que cuatro de los nueve artículos de esta fase tienen al interferón como tema central. A continuación se analizan los artículos sobre este tópico.

- Los autores intentan mostrar al interferón como un tema de investigación de creciente importancia académica y comercial. El interferón aparecía como un tópico de conocimiento que ejercía atracción sobre un conjunto amplio de investigadores del campo de las ciencias de la vida en países desarrollados. Los integrantes del Área de Biotecnología se presentan como difusores locales de recientes investigaciones (entre 1980 y 1982) publicadas en Science, Gene, Nature y Cell sobre el interferón. caracterización, tipos de interferones, sus mecanismos de acción, sus aplicaciones terapéuticas, estudios clínicos, las tecnologías para su producción (inductores, métodos para purificación), etc.

- El interferón era presentado como un biológico que pasó de ser considerado un “elixir antiviral” a un “elixir anticáncer”. No dejaban de alimentar las expectativas en el “avance de su conocimiento”, “todos los virus animales son susceptibles al tratamiento con interferón” y “una serie de ensayos clínicos... son altamente prometedores... para el tratamiento de tumores de pecho, osteosarcoma, carcinoma de pulmón y mielomas múltiples” (Díaz y Zorzópulos, 1982b. 22).
- Resaltaban que la aplicación de dos tecnologías de reciente desarrollo sobre el campo de estudios de los interferones contribuyeron a impulsar las investigaciones de “los biólogos moleculares” sobre ese grupo de proteínas. La ingeniería genética y las hibridomas. La ingeniería genética o la recombinación de ADN *in vitro* permitió la producción de “interferón en gran escala y a bajo costo debido a la ‘fabricación’ de bacterias productoras” (Criscuolo, Zorzópulos y Díaz, 1982. 45) y el estudio de la estructura de los distintos genes que codifican para la proteína de interferón. Por otro lado, “la producción de anticuerpos monoclonales por hibridación celular (hibridomas)... dieron nuevo impulso al campo del interferón no solo porque permitieron su purificación sino también su cuantificación por métodos inmunoquímicos” (Díaz y Zorzópulos, 1982a. 330). Díaz y Zorzópulos representan esto como el pasaje “de la alquimia a la biología molecular”. La alquimia correspondía a la tecnología de producción de interferón vía leucocitaria, caracterizada por una “alta imprecisión de los sistemas experimentales... y la falta de una buena metodología para purificarlo (Díaz y Zorzópulos, 1982b. 329)”. Aunque los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética reconocían el aporte de los “interferonólogos pioneros”, “ellos sentaron las bases para los hallazgos de hoy” (Díaz y Zorzópulos, 1982b. 330).
- Los estudios sobre el interferón se presentaban como motivados por intereses de la “industria”, distinto a las motivaciones “académicas”. “Todos estos estudios altamente académicos fueron en gran parte estimulados por la no tan académica perspectiva de obtener interferón en grandes cantidades con fines industriales” (Díaz y Zorzópulos, 1982a. 330). “Los resultados alentadores obtenidos en diversas pruebas clínicas han llevado a varias empresas a invertir millones de dólares en plantas para la producción en gran escala de interferón” (Criscuolo, Zorzópulos y Díaz, 1982. 45).
- Los estudios sobre el interferón se planteaban como constituyendo “un campo de estudio” o un “sistema” del cual participaban científicos de diferentes disciplinas y especialidades. virólogos, inmunólogos, genetistas, químicos orgánicos, biólogos celulares, etc. La intervención de especialistas de todas esas disciplinas se justificaba



apelando a los posibles beneficios terapéuticos que se obtendrían. Por otro lado, esa diversidad presentada como necesaria para abordar la complejidad del producto medicinal era la que el Área de Biotecnología contenía en su *staff* de profesionales (Véase más adelante el Cuadro N° 5).

- El conocimiento sobre el interferón y la manera para producirlo se consideraban como de carácter preliminar. Por ejemplo, “la acción antiviral de interferón parece ejercerse a través de...”, “las bases moleculares de esta acción del interferón aún no han sido dilucidadas”, “probablemente es efecto del interferón” (Díaz y Zorzópulos, 1982. 21). De esta manera contribuían a autorepresentarse como participando de un “nuevo campo” en expansión en la agenda de las ciencias biomédicas.
- El grupo se representaba a si mismo como dominando un conjunto de técnicas de producción de interferón a partir del cultivo de células. Describen el método de producción utilizado por el Dr. Cantell en Finlandia, exhiben datos de rendimientos de diferentes centros, especificidades en la producción de los diferentes tipos de interferones, evaluaciones de diferentes inductores de interferón y de distintas técnicas de purificación utilizadas a nivel industrial.

Por otro lado, publican cuatro artículos en los cuales se difunde en el medio local técnicas básicas de la “ingeniería genética”, “clonaje molecular” o del “ADN recombinante”, en particular se enfocan en las posibles aplicaciones en medicina.

- Describen con detalle herramientas y procedimientos básicos de la tecnología de ADN recombinante recientemente publicadas. Incluyendo fragmentación de ADN a partir de enzimas de restricción (nucleasas), enzimas de reparación (ADN ligasa), utilización de vectores genéticos (plásmidos y virus) donde insertar el ADN a clonar, métodos para introducir el ADN híbrido en una célula huésped, métodos de selección de recombinantes y la expresión de proteínas a partir de los genes seleccionados (Zorzopulos y Díaz, 1982 y Zorzopulos y Denoya, 1982).
- En las aplicaciones de la tecnología de ADN recombinante a la medicina se focalizan en las ventajas de utilizar a las bacterias como “fábricas moleculares” de productos proteicos como insulina, interferón, somatostatina, hormona de crecimiento humana, antígenos, anticuerpos y en estudios epidemiológicos, diagnóstico de enfermedades genéticas y la posibilidad de profundizar en la relación entre ciertos virus y la producción de tumores cancerígenos.

- Los autores de estos artículos fueron con exclusividad los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética. Estos resaltan que los avances en las aplicaciones de la ingeniería genética en la industria en los países desarrollados fueron el resultado de.

la convergencia de los grupos de investigación y determinadas empresas... Europa y USA están dando el ejemplo de la fluidez con que debe operarse el traspaso de la investigación básica científica-técnica desarrollada en las Universidades e Institutos a los centros de producción, y de la necesaria interconexión entre ambos sectores (Denoya, 1981. 1543).

Las publicaciones pueden haber sido utilizadas por el grupo de investigadores de la firma para satisfacer una multiplicidad de intereses.

Es significativo que varios de los profesionales como Denoya, Díaz y Zorzópulos, que antes de ingresar a Sidus publicaban en revistas científicas del *mainstream* con altos índices de impacto, durante su trabajo en el Área de Biotecnología publicaron solo en el ámbito nacional y en revistas médicas, estas últimas usualmente utilizadas por la industria farmacéutica como vehículo privilegiado para la propaganda médica. Las publicaciones en las revistas para médicos que tenían como temas la producción de interferón y la utilización de la ingeniería genética para la fabricación de moléculas complejas, drogas y técnicas de reciente utilización en la industria farmacéutica de países desarrollados, tenían como objetivo que el Área de Biotecnología obtuviera visibilidad y prestigio, con vistas a interesar a funcionarios de organismos públicos y empresarios vinculados al área de la salud, usuarios intermedios (médicos y farmacéuticos) o finales (pacientes) de los productos derivados del interferón que comercializaba Sidus. Las publicaciones en el contexto local se constituían en un medio para intentar transformar los resultados de sus investigaciones en bienes comercializables en el mercado farmacéutico. Los profesionales firmaron la mayoría de los artículos como integrantes del “Área de Biotecnología – Instituto Sidus S. A.” y en los mismos números de la revista Jano donde escribieron aparecieron publicidades de medicamentos de Sidus como “Flexicamin” (antiinflamatorio) y “Moperidona” (antiemético y gastroquinético).

Por otro lado, es posible hipotetizar que las publicaciones en revistas de relevancia científica como Medicina (revista de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica - SAIC) o la Revista de la Sociedad Argentina de Microbiología sobre líneas de investigación abordadas en el ámbito académico como el interferón y la ingeniería genética mostraban al grupo como dominador de un tópico de conocimiento y de unas técnicas para su producción de reciente difusión en contextos de países desarrollados. Por lo tanto, las publicaciones se utilizaban también como un recurso orientado a obtener prestigio ante

actores académicos. Dado que varios profesionales no habían abandonado totalmente sus carreras académicas (tenían una dedicación a tiempo parcial en el Área de Biotecnología, véase el Cuadro N° 5) encontraban en las publicaciones de *papers* sujetos a las normas de calidad propias de la comunidad científica local una forma de acumular antecedentes con objeto de avanzar en sus carreras académicas.

Finalmente, a través del análisis de estas publicaciones se puede evidenciar una tensión entre los sostenedores de las dos tecnologías de producción de interferón vigentes en la firma. En especial en el texto. “Interferón. de la alquimia a la biología molecular”. Donde Díaz y Zorzópulos desde un punto de vista tradicional de la ciencia, presentan a la tecnología de cultivo de leucocitos como la anterior, que solo sirvió como el antecedente inmediato de la nueva tecnología de la recombinación de ADN. Así llaman despectivamente a aquella como “alquimia”. Esta tensión se profundizará en los años siguientes (Véase Capítulo 3).

### **2.3.2. Organización**

En este apartado se analizan varios aspectos vinculados a la organización del Área de Biotecnología. La estructura organizacional, el estilo de dirección y toma de decisiones, el perfil y dedicación del personal, y finalmente la forma de reclutamiento y capacitación del mismo.

#### **2.3.2.1. Estructura Organizacional**

La firma Sidus era dirigida por un Directorio, que aprobaba las políticas y gestiones decididas por el presidente de la firma. Estaba integrado por miembros de la familia Argüelles. Presidente. Antonio Argüelles, Vice-presidente. Miguel Argüelles, y cuatro Directores.

El hijo del Presidente de Sidus y Gerente de Ventas tenía a su cargo el Área de Biotecnología, este mediaba entre el Presidente de la firma y el Director General de la división interna, para tomar las decisiones estratégicas.

El Área de Biotecnología contaba con un Lic. en Química que ocupaba el cargo de Director General, este era el que ejercía la dirección ejecutiva.

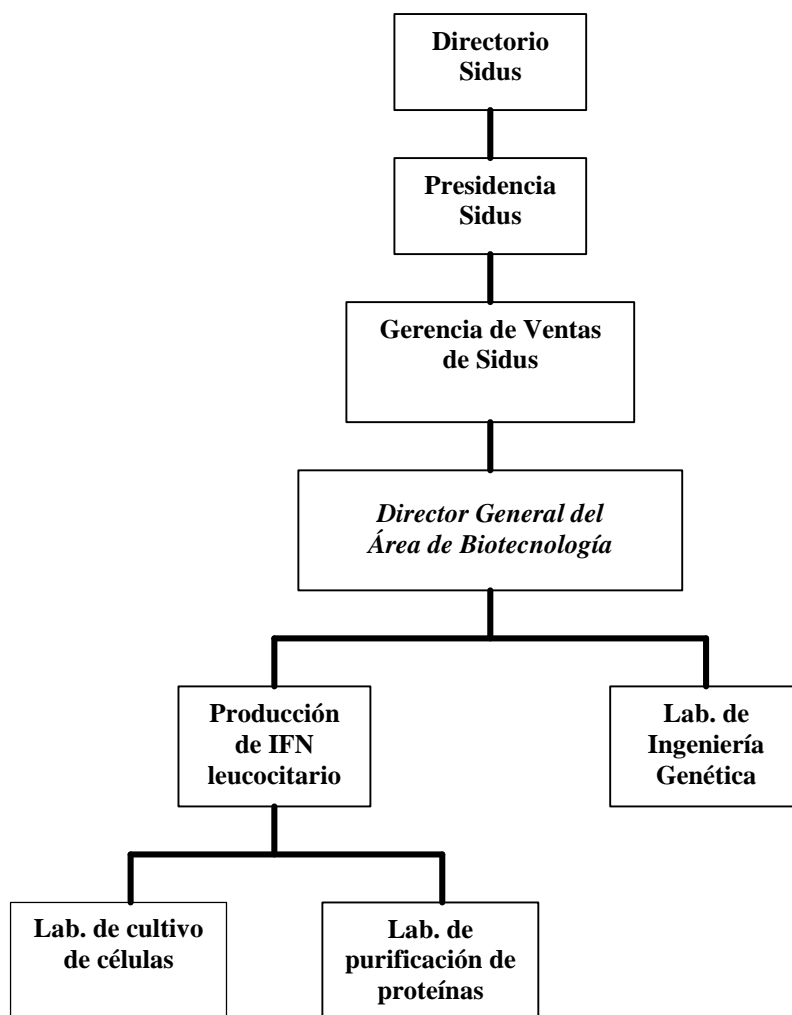
No hubo durante este período un interés en diseñar un organigrama formal para el Área de Biotecnología. Si bien existían responsables de áreas y tareas, los mismos no poseían una designación formal de su categoría, no se habían definido espacios estructurados (para una reconstrucción en base a entrevistas y documentos de la estructura organizacional véase la Figura N° 11).

El Director General tenía a su cargo dos grandes áreas. Por un lado, la de Producción de Interferón, donde se desarrollaban todas las etapas de la producción del interferón vía leucocitaria. Por otro lado, el Laboratorio de Ingeniería Genética, el cual estaba abocado fundamentalmente al desarrollo de interferón vía recombinante, pero también prestaba servicios al área de producción de interferón por cultivo de células.

El personal profesional se repartía en cantidades equivalentes entre las áreas de Producción de Interferón y el Laboratorio de Ingeniería Genética, esto constituye un indicador, en principio, de que las dos grandes líneas de investigación, interferón vía leucocitaria e interferón vía recombinante, tenían similar importancia.

Esta estructura carecía de personal administrativo (por ejemplo para la gestión de los recursos humanos), contable y financiero. Esas tareas eran desarrolladas fundamentalmente por el personal de la firma farmacéutica, con la colaboración, en algunas ocasiones, del Director General.

**Figura N° 11 - Estructura Organizacional del Área de Biotecnología de Sidus. Años 1980-1982**



Fuente. Elaboración propia en base entrevistas a empleados de la firma.

### **2.3.2.2. Dirección, gerenciamiento y toma de decisiones**

El Área de Biotecnología tuvo relativa autonomía de la firma Sidus. El hecho de depender del hijo del dueño de la farmacéutica favoreció que se contara con cierta flexibilidad y agilidad en las decisiones iniciales que se tomaron.

Las decisiones tecnológicas estratégicas eran negociadas entre el Director General y el hijo del dueño de la firma Sidus. Las reuniones eran diarias. La creación y puesta en funcionamiento de la nueva área demandaba recursos y realización de tareas que no eran corrientes en la firma farmacéutica. Esto provocó que en algunos casos, por ejemplo en la elección de las compras de equipamiento e insumos y los permisos para viajes a

congresos o capacitaciones, las decisiones fueran tomadas después de varias deliberaciones.

El Área de Biotecnología no tuvo información exhaustiva del manejo de la contabilidad, del cálculo de la totalidad de los gastos, y de las ganancias que obtenía Sidus a partir de la venta del producto IL. La información sobre estas cuestiones era de dominio casi exclusivo de Marcelo Argüelles. Durante la existencia del Área de Biotecnología no se realizaron estudios de mercado, cálculo de costos, estimación de retornos y riesgos. El Director General intervenía en las cuestiones contables de manera subalterna, por ejemplo sugiriendo gastar en la adquisición de determinada maquinaria o insumo, pero la decisión final sobre esas cuestiones corría por cuenta de Marcelo Argüelles.

Con respecto al estilo de dirección, el primer Director General se impuso mediante un liderazgo carismático logrando el reconocimiento del resto del grupo. Centralizaba el poder de la organización en una estructura organizacional con escasas definiciones. Todos los integrantes del grupo tenían acceso directo al Director General. Este, luego de someter a discusión los diferentes problemas a resolver, centralizaba las decisiones tecnológicas estratégicas, la política de recursos humanos y las cuestiones administrativas.

Durante esta primera fase de la trayectoria socio-técnica, los profesionales participaban activamente de las diferentes decisiones vinculadas a la agenda de líneas de investigación, los métodos a utilizar y los desarrollos prioritarios.<sup>83</sup>

Los profesionales compartían códigos de confianza y proximidad que los nucleaban en la realización de los diferentes proyectos y tareas. El grupo estaba integrado mayormente por profesionales de las ciencias biomédicas (biología, bioquímica y medicina) que compartían ciertos intereses vinculados a la investigación y un “lenguaje común”. Varios se conocían a partir de haber estudiado juntos en la universidad o de haber trabajado en alguna empresa o instituto de investigación público. Por ejemplo Denoya y La Torre trabajaron juntos en el Centro de Virología Animal (CEVAN) y Díaz y Criscuolo trabajaron juntos en Inmunoquemia y en el IIM (Véase Cuadro N°. 5). Esto favoreció a que existiera una gran circulación de la información al interior del Área de Biotecnología. Además, los profesionales compartían orientaciones ideológicas y políticas, lo cual es de presumir que contribuyera a fortalecer los lazos de comunicación entre los mismos. La mayoría de los profesionales habían transitado un pasado común vinculado a la universidad de la década de 1960 y 1970 y su radicalización política. Por ejemplo convergieron en las

---

<sup>83</sup> Se destaca que las planificaciones y cronogramas eran de flexible cumplimiento.

orientaciones negativas frente al régimen militar que se estaba viviendo en la Argentina, e inclusive trasladaban esas inquietudes a la empresa<sup>84</sup>.

### 2.3.2.3. Perfil, formación y dedicación del personal

La planta de personal en esta primera fase estaba compuesta por 13 integrantes. 1 químico, 2 médicos, 3 bioquímicos, 2 técnicos biológicos, 4 operarios y 1 secretaria.

A continuación, en el Cuadro N° 5 se especifica información correspondiente a la formación y dedicación del personal profesional.

**Cuadro N° 5 - Formación y dedicación del personal profesional del Área de Biotecnología**

NOMBRE	FORMACIÓN HASTA 1980	DEDICACIÓN
Alberto Díaz	Lic. en Cs. Químicas, 1967, FCEN, UBA. Ayudante de investigación en el Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán. Becario CONICET en el Instituto de Investigaciones Médicas (IIM) de la Facultad de Medicina de la UBA. Becario Externo CONICET en el Instituto de Microbiología de la Facultad de Ciencias de París, Francia. En el sector privado se desempeñó en Inmunoquemia.	Full time
Jorge Zorzópolos	Dr. en Cs. Bioquímicas, Fac. de Farmacia y Bioquímica, UBA. Investigador CONICET, trabajó en el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA). Especialización en Estados Unidos en microbiología básica.	Parcial
Claudio Denoya	Dr. en Bioquímica, 1978, Fac. de Farmacia y Bioquímica, UBA. Becario e Investigador CONICET en el CEVAN. Especializado en biología molecular en el Centro de Biología Molecular, Univ. Autónoma de Madrid. Docente del Departamento de Ciencias Biológicas de la Fac. de Farmacia y Bioquímica, UBA.	Parcial
Marcelo Criscuolo	Dr. en Bioquímica, Fac. de Farmacia y Bioquímica, UBA. Como Becario de la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC) se desempeñó en el Laboratorio de Sustancias Vasoactivas del IIM. Docente en el Departamento de Físico Química, Fac. de Farmacia y Bioquímica, UBA. Tenía un laboratorio de análisis clínicos y se desempeñó brevemente en Inmunoquemia.	Parcial
Saúl Grinstein	Médico, Facultad de Medicina, UBA. Especializado en virología, realizó una Maestría en Medicina Preventiva en la Universidad de Washington. Director del Laboratorio de Virología-Serología del Hospital de Niños.	Asesor
José La Torre	Médico, 1965, Facultad de Medicina, UBA. Especialización en Biología Molecular en <i>The Institute for Cancer Research</i> , Philadelphia, Estados Unidos. Investigador CONICET. Dirección del CEVAN. Docente de histología en la Fac. de Medicina y de biología en la Fac. de Farmacia y Bioquímica, UBA.	Asesor

Fuente. Elaboración propia en base a Díaz, 1989. 245, CVs de Díaz, Denoya, Grinstein y La Torre.

<sup>84</sup> Por ejemplo en 1981, los integrantes del Área de Biotecnología decidieron hacer una huelga en su lugar de trabajo reivindicando la defensa de los derechos humanos.

Como se puede observar en el Cuadro N° 5, el personal profesional se había formado en prestigiosos institutos públicos de investigación biológica del país, entre otros, el Instituto Malbrán, Instituto de Investigaciones Médicas (IIM - UBA), Centro de Virología Animal (CEVAN- CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN - UBA), Facultad de Medicina (UBA). Varios eran ex-becarios o investigadores del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Incluso algunos de los profesionales estuvieron becados en el exterior, especialmente en Estados Unidos y Francia.

Además, parte de su personal profesional contaba con experiencia de trabajo en la industria. Por ejemplo, como se mencionó en la primera parte de este capítulo, el Director General no solo poseía una sólida formación académica, sino que acumulaba una frondosa experiencia en la producción de biológicos en el sector privado. Y Zorzópulos en su formación en Estados Unidos había tenido oportunidad de experimentar relaciones entre laboratorios públicos y empresas.

Al momento de realizar las primeras armas en la ingeniería genética fue fundamental la experiencia previa en trabajos de investigación en bioquímica, microbiología e ingeniería genética con la que contaban Zorzópulos, Denoya y La Torre. Los conocimientos en esas especialidades serían fundamentales para el inicio del desarrollo del interferón a través de técnicas de ADN recombinante.

Zorzópulos tenía una formación en bioquímica y había accedido a técnicas básicas de microbiología como aislamiento de genes, clonación de células y núcleos, y fusión de células en un centro de investigación de Estados Unidos entre el 1976-1980.

Denoya, una vez obtenido el título de bioquímico, se especializó en sus estudios de maestría y doctorado en genética molecular y fisiología celular bajo la dirección de José La Torre.<sup>85</sup> En su tesis de doctorado “Estructura del genoma del Virus de la Fiebre Aftosa y el origen de su fragmentación” hizo un estudio de la genética molecular del Virus de la Fiebre Aftosa (VFA). Posteriormente, en 1979 realizó un curso sobre ingeniería genética en la Universidad de San Pablo (Brasil) auspiciado por la UNESCO y en 1980 se desempeñó como becario en el Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid (España). La mayoría de sus investigaciones previas a incorporarse a Sidus las realizó en el marco del Centro de Virología Animal CEVAN junto a La Torre –por entonces Director del mismo–.

---

<sup>85</sup> Véase Denoya, C. (1978). “Estructura del genoma del Virus de la fiebre aftosa y el origen de su fragmentación”, *Tesis de Doctorado*, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires.



La Torre, especializado en ingeniería genética y biología molecular, dirigía un grupo de investigación de alto prestigio, en el cual se desempeñaba Denoya, que investigaba sobre temas vinculados a la biología molecular del virus de la fiebre aftosa. El grupo estudiaba el virus a partir de la utilización de diversas técnicas de la biología molecular, de reciente aparición, como aislamiento de genes, detección de ribonucleasas, manipulación de ácido ribonucleico (ARN), análisis de estabilidad e integridad del ARN y purificación viral<sup>86</sup>. Por ejemplo, realizaron el clonaje molecular del virus de la fiebre aftosa para el desarrollo de una vacuna contra esa enfermedad.

Por otro lado, Grinstein, médico de la UBA, por entonces Director del Laboratorio de Virología del Hospital de Niños, estaba especializado en virus, conocimiento que fue significativo para la producción de interferón tanto para su inducción como para el control de calidad.

Los técnicos Daniel Mella y Mario Caputo, eran veterinarios que habían trabajado brevemente en la firma Microsule, en la producción de vacunas anti-aftosa. Tenían experiencia en el manejo de esterilidad de material biológico y autoclavar, habilidades no comunes en el contexto local en ese período, dado que no existían centros de formación de técnicos biológicos.

Como se puede ver en el Cuadro N° 5, la única persona que estuvo contratada a tiempo completo fue el Director General, el resto de los integrantes del personal se incorporaron con dedicación parcial o como asesores. Es de presumir que esta modalidad era conveniente para ambas partes. Por el lado de los investigadores contratados, es posible que dado que simultáneamente trabajaban en hospitales o centros de investigación no estuvieran decididos a abandonar sus carreras como investigadores y que solo accedieran a dedicarle parte de su tiempo. Por el lado de Sidus, puede ser que en un principio no estuviera completamente decidida a crear la división interna, por lo tanto, durante estos primeros años podía incorporar personal a un costo menor a un contrato de tiempo completo y postergar la decisión para el futuro.

---

<sup>86</sup> Estas son algunas de las publicaciones del grupo. Denoya C., Scodeller E., Gimenez B., Vasquez C. y La Torre, J. (1978). "Foot and Mouth Disease Virus. I. Stability of its ribonucleic acid". *Virology*, N° 84; Denoya, C., Scodeller E., Vasquez C. y La Torre J. (1978). "Ribonuclease activities associated with purified Foot and Mouth Disease Virus", *Archives of Virology*, N° 57; Denoya, C., Scodeller E., Vasquez C. y La Torre, J. (1978). "Foot and Mouth Disease Virus. II. Endoribonuclease activity within purified virions", *Virology*, N° 89; Scodeller, E., Denoya, C., Vasquez C. y La Torre J. (1979). "A new method for the isolation of undegraded FMDV-specific RNA from infected BHK cells", *Archives of Virology* N° 62; Denoya C., Scodeller, E. y La Torre, J. (1979). "Endoribonucleases associated with RNAs in chick embryos", *FEBS Letters*, N° 106.

#### **2.3.2.4. Reclutamiento y capacitación**

Es significativo que no fuera incorporado personal de la firma Sidus ni de ninguna otra empresa farmacéutica farmoquímica. La mayoría del personal que se contrató fue seleccionado fundamentalmente mediante la red de contactos que había establecido el Director General del Área Biotecnología. Los convocados eran conocidos por este a partir de su paso común por la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, la firma Inmunoquemia, la Sociedad Argentina de Investigación Clínica o diversos centros públicos de investigación.

Por ejemplo, La Torre y Denoya fueron reclutados a partir de los vínculos previos que había generado Díaz cuando trabajaba en Inmunoquemia. Inmunoquemia había encargado en 1977 un trabajo de asesoría al CEVAN para que desarrolle un método de control de calidad de la Ig As, en vistas a responder a una exigencia que planteaba la firma Roemmers para adquirir ese biológico.

La firma retuvo a investigadores formados que de otra forma hubieran continuado sus carreras en el exterior. Por ejemplo Jorge Zorzópulos decidió no regresar a Estados Unidos donde estaba realizando estudios de postgrado y quedarse en Argentina a partir de la propuesta de trabajo en biología molecular que le ofreció el Director General.

Las motivaciones por las cuales se incorporaron los profesionales al nuevo proyecto en Sidus fueron diversas. Sin embargo, a partir del análisis de las distintas fuentes consultadas es posible suponer que varios decidieron su participación a partir de tomar conocimiento del surgimiento de una incipiente industria biotecnológica orientada al sector de la salud en países desarrollados. Por “el efecto demostración” de la creciente incorporación de bioquímicos y biólogos en empresas de biotecnología en Estados Unidos y algunos países de Europa. Esta industria despertaba la atención no solo de científicos sino incluso de los medios de información masivos. Además, varios investigadores del grupo contaban con información sobre la creación de las primeras empresas de biotecnología por haber realizado estudios de postgrado en los países donde prosperó esa industria.

Con respecto a la capacitación del personal, en esta fase la firma envió a parte de sus integrantes profesionales a realizar cursos en el exterior. En 1982 Denoya fue enviado a capacitarse al *The Public Health Research Institute of the City of New York* para trabajar en el Departamento de Microbiología. La decisión sobre esta estadía de formación se

vinculó al interés del grupo en instruir personal para iniciar los desarrollos de interferón a través de técnicas de ADN recombinante.

Además, en esta fase se contrató a investigadores argentinos que se desempeñaban en prestigiosos centros de investigación de ciencias biológicas del exterior bajo la figura de “asesores externos”. Tal es el caso de Ernesto Falcoff, quien fue contactado por Díaz en 1981, a partir de una recomendación de investigadoras del Instituto Roffo.

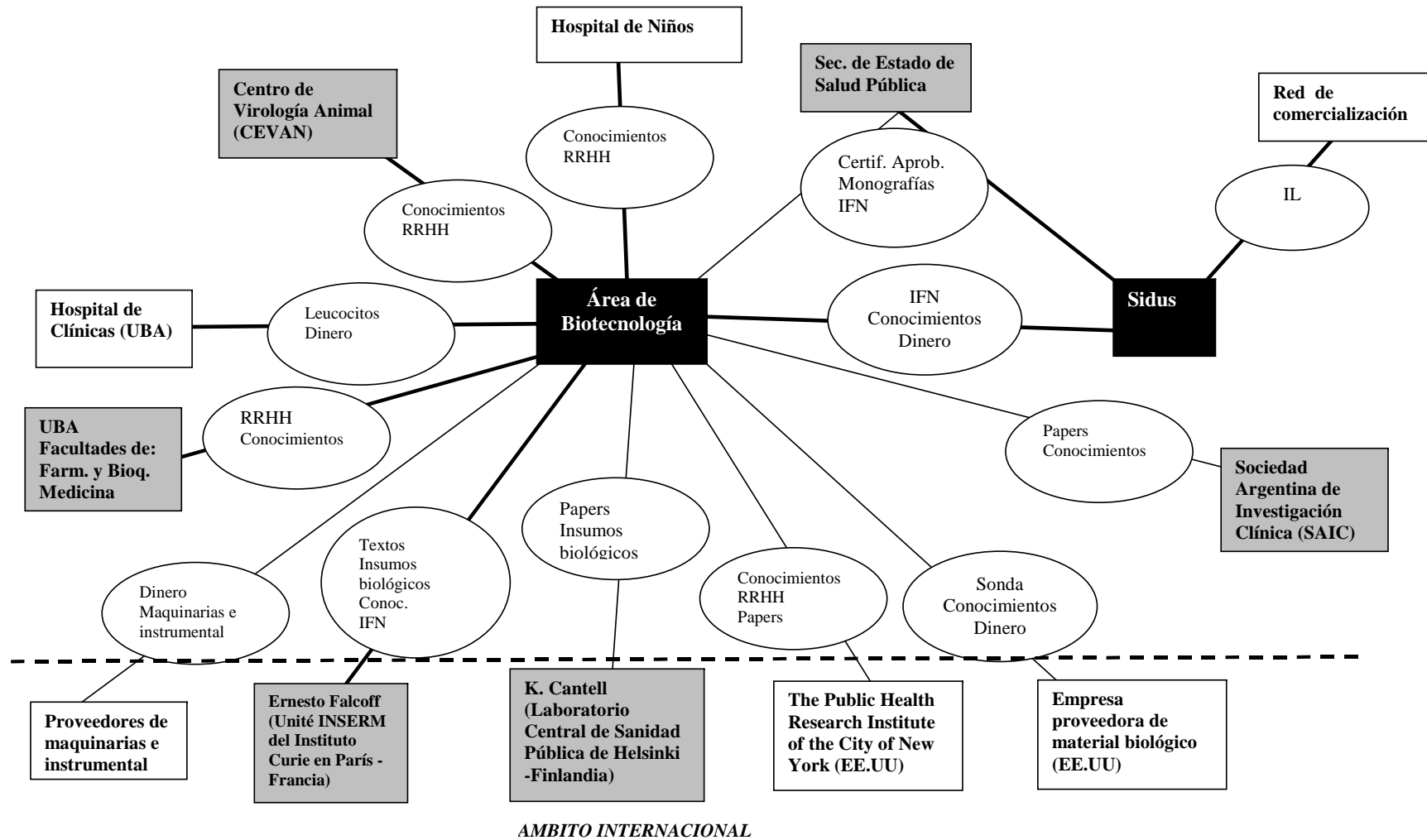
Finalmente, se destaca que el Director General propuso, además, la incorporación de personal que pudiera asesorar desde el punto de vista económico y tecnológico en el sector farmacéutico. Por ejemplo, se estudió la posibilidad de contratar como consultor al economista Jorge Katz, investigador especializado en la industria farmacéutica, pero finalmente no se concretó.

### **2.3.3. Red tecno-económica**

Para entender la significativa red que fue construyendo el Área de Biotecnología en el breve período de dos años es necesario tener presente la densa red conformada previamente entre el Instituto Roffo e Inmunoquemia para el desarrollo y producción del medicamento Inter-A11 (Véase Figura N° 7). Como se puede ver en la primer parte de este capítulo, hacia fines de la década de 1970 la firma Inmunoquemia, a partir de una inicial experiencia conjunta con el Instituto Roffo, se constituyó en pocos años en un punto de pasaje obligatorio de la red de producción de interferón en la Argentina. Logró erigirse en portavoz de actores heterogéneos, a partir de enrolos en su interés, producir un medicamento que contuviera interferón. Esto lo consiguió a partir de desarrollar capacidades para poner en circulación un conjunto amplio de intermediarios, como leucocitos, contratos de investigadores, monografías para aprobación de productos y *papers*. Esta capacidad, no era común en la industria farmacéutica de Argentina.

Díaz, al pasar de Inmunoquemia a Sidus, trajo consigo no solo conocimientos fundamentales para desarrollar productos biológicos, sino también un conjunto de relaciones que se incorporarían sin mucho esfuerzo a la red del Área de Biotecnología.

**Figura N° 12 - Red tecno-económica del Área de Biotecnología. Años 1980-1982**



Fuente. Producción propia. Los rectángulos representan instituciones. Los que tienen color gris significan que se heredaron de la red Instituto Roffo-Inmunoquemia. Los círculos representan intermediarios. Las líneas de conexión más gruesas significan relaciones más fuertes.

Como se puede ver en la figura N° 12, la red del Área de Biotecnología heredó del Instituto Roffo e Inmunoquemia (véanse los rectángulos grises) relaciones con instituciones científicas de la Argentina que fueron fundamentales. Por ejemplo con el CEVAN, y las Facultades de Medicina, y Farmacia y Bioquímica de la UBA, donde se reclutaron la mayoría de los recursos humanos. También se vio beneficiada de la transferencia de la relación con la Secretaría de Estado de Salud Pública, la cual fue fundamental a la hora de aprobar el nuevo medicamento IL en un lapso breve de tiempo. Además, el Área de Biotecnología pudo continuar y profundizar los vínculos con los reconocidos investigadores y productores de interferón, Cantell y Falcoff, los cuales conoció Diaz a partir de su relación con Cortada de De la Peña. Con Falcoff la relación fue muy intensa, proveía *papers* sobre interferón, insumos biológicos y asesoramiento en la producción. Se aprovecharon los vínculos institucionales e informales del Director General del Área de Biotecnología con el sistema científico y tecnológico local. Su trayectoria en el ámbito científico fue significativa al momento de reclutar personal de reconocidos centros públicos de investigación especializados en ciencias biomédicas y para conseguir leucocitos del Hospital de Clínicas de la UBA.

A partir de la inserción del grupo de profesionales en el ámbito científico nacional y el paso por postgrados en Estados Unidos, Francia y España, el Área de Biotecnología pudo acceder a materiales, genes, información y conocimientos que no se encontraban disponibles en la industria farmacéutica Argentina. Por ejemplo, a partir de la participación en redes de investigación internacionales pudieron obtener cepas de virus para inducir la liberación de interferón, difíciles de obtener en el ámbito local.

En este marco, el Director General viajó en 1981 al Primer Workshop sobre interferón “*The Biology of the Interferon System Meeting*” en Róterdam, Holanda, con el objeto de interiorizarse en las últimas novedades sobre la producción y utilidad terapéutica de ese biológico. Este viaje fue fundamental para el personal de la firma, porque le permitió aumentar su red internacional de contactos en vistas a conseguir integrar verticalmente la producción del interferón. Por ejemplo, se contactó al reconocido investigador argentino Francisco Baralle (Véase Figura N° 29).

Sidus, por otro lado, aportó a la red socio-técnica un elemento que sería fundamental, la red propia de comercialización de productos farmacéuticos y de antivirales en especial. Sidus contaba con una importante experiencia de comercialización en el mercado farmacéutico local que se remontaba a la década de

1930. Disponía de una red de distribución en droguerías y farmacias, y un conjunto de agentes de propaganda médica que jugaban un papel importante en la promoción de la nueva droga.

Además, acumulaba una importante experiencia en la comercialización de antivirales de origen biológico a partir de la experiencia en la venta del Inter-A11 para tratar afecciones provocadas por el virus herpes.

## **2.4. Análisis de la Fase 1. Área de Biotecnología**

### **2.4.1. Conversión de un proveedor en un área de I+D de una firma farmacéutica.**

En 1980 Sidus S. A. era un laboratorio farmacéutico mediano-chico, comparado con el conjunto de las firmas del sector. Ocupaba el puesto 35 en el ranking de facturación.

A partir del análisis de la historia de la firma desde 1937 hasta la década de 1970 no se encontraron antecedentes de lanzamientos al mercado de nuevos productos con alto gradiente de conocimiento aplicado. La firma tenía un comportamiento en términos tecno-productivos similar a otros laboratorios nacionales, basado en la compra de principios activos del exterior y su fraccionamiento, combinación y venta en el mercado local. Por lo tanto, la pregunta de la cual se partió fue. ¿Por qué en 1980 Sidus decidió crear una división interna para desarrollar y producir productos biológicos intensivos en conocimiento?

Como se ha podido analizar en la primera parte del capítulo, esto se produjo por una combinación de elementos explicativos. En primer lugar, la intención de asegurarse disponer de interferón en corto plazo para seguir vendiendo productos antivirales a partir de ese insumo. Si bien los ingresos por la venta del Inter-A11 que comercializaba Sidus no eran significativos, los directivos de la firma querían asegurarse su comercialización, porque el interferón aparecía tanto en las ciencias biomédicas como en el mercado farmacéutico de los países desarrollados como “la promesa” para tratar toda clase de virus y cáncer. La comercialización del interferón para Sidus representaba participar de una nueva línea de productos biológicos diferenciada de la de origen químico predominante en el mercado farmacéutico.

La participación en este nuevo sector se combinaba con la inminencia de un cambio generacional en la dirección de Sidus, ante la salida del padre de la presidencia y la posibilidad de que el hijo fuera asumiendo nuevas y crecientes responsabilidades en

vistas a sucederlo en el cargo. La decisión del hijo de apoyar la creación de una división interna encargada en principio de producir interferón y estudiar la posibilidad de producir otros insumos biológicos surgió a partir de la interacción durante la segunda mitad de la década de 1970 con la firma proveedora Inmunoquemia.

La interacción con Inmunoquemia produjo significativos cambios en la orientación de las estrategias tecno-productivas de Sidus. Inmunoquemia no solo proveía de insumos biológicos a Sidus, sino que le vendía la certificación de productos aprobados por Salud Pública con el compromiso de comprarle la materia prima, incluso Sidus le planteaba demandas específicas de productos medicinales biológicos para desarrollar y comercializar. A partir de esta relación Marcelo y Antonio Argüelles se informaron y aprendieron a partir de una experiencia cercana las características básicas del desarrollo, producción y comercialización de productos farmacéuticos de origen biológico. Esta relación compleja con la firma de biológicos fue uno de los elementos centrales al momento de decidir incorporar un Área de Biotecnología en la firma farmacéutica.

Por otro lado, la interacción entre las dos firmas fue importante para los inicios del Área de Biotecnología porque tanto el primer Director General como uno de los miembros de los primeros empleados profesionales fueron cooptados de la firma de biológicos Inmunoquemia. Fue muy significativa la acumulación de conocimientos en investigación, desarrollo y producción de interferón a través de leucocitos que poseían los ex-Inmunoquemia empleados por Sidus. Este era un conocimiento que solo dominaban unos pocos laboratorios públicos de investigación de países desarrollados.

Por lo tanto, se podría decir que Sidus operó una conversión de un proveedor en un área de I+D dentro de la firma farmacéutica. O en otros términos, Sidus pasó de comprar insumos biológicos a adquirir parte de un grupo I+D. Esto significó una disminución en el riesgo que enfrentó Sidus, sobre todo en lo que respecta al inicio de la producción de interferón en el Área de Biotecnología, cuyo sistema ya estaba en funcionamiento en Inmunoquemia.

Como se mostró anteriormente, este emprendimiento no significó un gran desvío de recursos de la farmacéutica. Con la excepción del Director General, el resto de los integrantes fueron contratados a tiempo parcial o como asesores del área en temas puntuales. Además, no fue necesario adquirir un nuevo predio, porque el laboratorio se construyó al lado de la planta de Sidus. Esto permitió que incluso se prescindiera de la creación de áreas para realizar tareas vinculadas a la administración, recursos humanos,

comercialización y contabilidad. Estas funciones eran realizadas por personal de Sidus que prestaba esos servicios a la nueva Área de Biotecnología. Sidus, además, aportó la inversión en instalaciones, maquinaria, insumos y el pago de salarios.

#### **2.4.2. Dinámica socio-cognitiva**

Esta primera fase se caracterizó por la utilización de conocimientos y tecnologías que los miembros del Área de Biotecnología disponían a partir de su formación universitaria y la experiencia de trabajo en laboratorios públicos y en una empresa dinámica de producción de biológicos. Los mecanismos de aprendizaje fueron diversos, incluyendo lectura de literatura especializada, asesorías de expertos internacionales y nacionales y *learning by doing* a partir de las pruebas y experimentaciones en los laboratorios propios.

La firma aprovechó las redes personales de sus investigadores. Sirviéndose de sus vinculaciones con científicos reconocidos a nivel nacional e internacional logró acceder a información sobre modelos previamente desarrollados en el exterior, insumos biológicos y servicios externos informales de investigadores radicados en centros públicos del exterior.

Los aprendizajes incluyeron procesos de *learning by copying* (Rosenberg, 1982) del *know how* desarrollado en la anterior firma proveedora de interferón (Inmunoquemia), laboratorios públicos nacionales (Instituto Roffo) e internacionales (Laboratorio Central de Sanidad Pública de Helsinki, Finlandia) y empresas privadas extranjeras (Genentech y Biogen).

El Área de Biotecnología al conocer a través de diferentes medios las investigaciones y los procesos productivos de biológicos que desarrollaron otros laboratorios pudo evitar la realización de experimentos y pruebas, es decir reducir los recursos humanos y monetarios para alcanzar similares resultados científico-técnicos. El grupo farmacéutico inició en 1980 los desarrollos en biotecnología. Un momento del estado del conocimiento de la biotecnología donde las “barreras a la entrada” no eran altas. Esto le brindó algunas ventajas, la adopción rápida de las nuevas tecnologías permitió generar un proceso interno de aprendizaje que llevó paulatinamente tanto a mejorar las tecnologías utilizadas importadas como a desarrollar tecnologías propias.

Una reflexión especial merece el primer Director General del Área de Biotecnología. Si bien este no tenía el dominio completo de las diversas técnicas (cultivo de tejidos, virología, purificación de proteínas) y las habilidades para poder



realizar todas las etapas de la producción de interferón alfa a través de leucocitos, sin embargo disponía de información sobre qué técnicas se podían llegar a necesitar en el proceso tecno-productivo según los parámetros de centros públicos como el de Finlandia, cuáles eran las etapas del proceso y las capacidades que debía dominar el personal a incorporarse para poder llevarlas a cabo. Para intentar emular los métodos que se estaban utilizando en centros de países desarrollados, fue fundamental la interacción previa del Director General con la Sección de Cultivo de Tejidos del Instituto Roffo donde se venía investigando sobre interferón desde 1967 y se producía en pequeña escala. Además, los investigadores del laboratorio público e Inmunoquemia realizaron incluso investigaciones clínicas sobre conejos y humanos que fueron fundamentales para informarse sobre las aplicaciones del interferón, tipo de tratamientos, propiedades y formas de uso.

Por otro lado, resulta interesante comparar el caso de producción de interferón en Sidus con el de otras experiencias en países desarrollados. Charles Weissmann del Instituto de Biología Molecular de la Universidad de Zúrich (Suiza), integrante de la firma Biogen (Estados Unidos) estaba interesado desde 1978 en obtener bacterias modificadas genéticamente para que produzcan interferón humano alfa. Con el objetivo de conseguir información de primera mano para desarrollar el proyecto de clonado y expresión del interferón humano en *Escherichia coli* recurrió a visitas al laboratorio de Cantell en Finlandia y a su asesoramiento. Por el contrario, en el caso analizado la persona que lideraba el cambio en el sistema de producción del interferón era una sola, lo cual implicaba articular mayor cantidad de especialidades y técnicas.

#### **2.4.3. ¿Sección interna de I+D de una empresa o laboratorio universitario?**

En algunos aspectos el estilo de dirección y organización del Área de Biotecnología era similar a un laboratorio de una universidad pública.

El Área de Biotecnología carecía de personal administrativo, contable y financiero. Estas tareas eran desarrolladas fundamentalmente por el personal de la casa matriz Sidus. Se realizaron planificaciones y cronogramas sin la “rigurosidad comercial” que plantean los “manuales” de *best practices*. En la consideración de la decisión de crear la nueva área dentro de la firma no se realizó un plan de negocios.

No hubo durante este período interés en diseñar un organigrama formal. La toma de decisiones internas se centralizó en el Director General. La gerencia inicial que comprendió la primera etapa se caracterizó por un liderazgo carismático, a partir de una

configuración poco estructurada. Todos los empleados tenían relación directa con la dirección.

Los diseños, tanto de organización institucional, como edificios y de procesos son en esta fase desarrollos propios de los profesionales. La mayor parte de los diseños fueron *resignificaciones de tecnologías*<sup>87</sup> del modelo de investigación universitario que tenían como referencia la mayoría de los investigadores de la firma biotecnológica y en los cuales seguían trabajando. Por ejemplo, el primer Director General de la firma biotecnológica manifestó que para el diseño del laboratorio de ingeniería genética en la firma, se tomaron como modelo los laboratorios universitarios en los cuales habían trabajado los biólogos moleculares “pero multiplicados por dos, por tres o por cuatro en su tamaño”.

Además, hay elementos del estilo organizacional caracterizado por seminarios internos, reuniones de trabajo sobre temas científicos y lecturas en la biblioteca interna, característicos de un laboratorio universitario.

Para parte de los profesionales del grupo fundador, hacer desarrollos sobre interferón a comienzos de la década de 1980 representaba trabajar en un “área de investigación caliente” que brindaba la posibilidad de publicar en revistas científicas nacionales e internacionales y eventualmente regresar a sus carreras académicas con alguna acumulación de publicaciones.

Sin embargo, el Área de Biotecnología también tenía algunos aspectos que la destacaban como sección interna de I+D de una farmacéutica en Argentina.

A lo largo de la primera fase se dio lugar a la constitución de grupos de investigación “híbridos” en donde convivían fundamentalmente investigadores con experiencia de trabajo en reconocidos institutos y centros públicos de investigación biológica del país junto a otros pocos que además de haber trabajado en aquellos lugares contaban con experiencia de trabajo en la industria farmacéutica. Los profesionales en la primera etapa atravesaban los límites de su disciplina para interactuar con autoridades o médicos de hospitales, con el objetivo de obtener insumos y con empresarios del

---

<sup>87</sup> Thomas (2008) define la resignificación de tecnologías como operaciones que implican la reutilización creativa de cierta tecnología previamente disponible. Las operaciones de resignificación de tecnología no son meras alteraciones ‘mecánicas’ de una tecnología, sino una reasignación de sentido de esa tecnología y de su medio de aplicación. Resignificar tecnologías es refuncionalizar conocimientos, artefactos y sistemas. El conocimiento requerido es –en muchos casos– de la misma índole que el que exige, por ejemplo, la fabricación de la maquinaria original, y es similar en sus condiciones y características a la actividad de diseño básico. Para un análisis de este tipo de operaciones en otra firma productora de bienes conocimiento-intensivos véase Thomas, et al., 2003.

grupo farmacéutico para negociar recursos económicos, infraestructura, estrategias de desarrollo, líneas de investigación, etc.

La acumulación de conocimientos se extendió fuera de la firma, por ejemplo en la capacitación de los Centros de Hemoterapia públicos para preparar los leucocitos utilizados como insumos.

Finalmente, en el Área de Biotecnología se aplicaron estrategias *problem-solver*, por ejemplo se planteó el problema de las dificultades para producir a mayor escala interferón humano alfa con el objetivo de ingresar al mercado de los tratamientos para el cáncer y se propuso como un posible solución su producción vía técnicas de ADN recombinante. Además, al no disponer de ciertos insumos biológicos y capacidades para realizar la titulación del interferón a partir de la técnica de cultivos de tejidos que se utilizaba en el Roffo, el Laboratorio de Ingeniería Genética prestó servicios al área de producción de interferón para desarrollar un método alternativo.

#### **2.4.4. Conversión de prestigio académico en capacidad tecno-productiva, vinculación política y recurso económico.**

Uno de los elementos característicos del estilo socio-técnico del Área de Biotecnología es un conjunto de operaciones simbólicas que tienen como resultado convertir un tipo de capital en otro tipo de capital. Utilizaban el prestigio académico para mostrar capacidad tecno-productiva que convertían en vinculación política para obtener finalmente recursos económicos.

Estas operaciones de conversión de un capital en otro se pueden ver más claramente en la sección que analiza los artículos publicados por el personal profesional. Estos difunden en revistas locales, recientes publicaciones de países desarrollados tanto sobre temas de investigación del *mainstream* de las ciencias biomédicas como producción y aplicaciones del interferón alfa, como así también técnicas de reciente utilización en empresas y laboratorios vinculados a la salud como ingeniería genética. Pero al mismo tiempo que los investigadores presentan “lo que se está haciendo en el mundo” (entiéndase en varios de los países desarrollados) eso coincide con las áreas de investigación y las técnicas que se mencionan se utilizaban en el Área de Biotecnología. En otros términos, los profesionales presentan un “escenario a la vista” al que se dirigen las ciencias biomédicas y las empresas farmacéuticas en los países desarrollados y se posicionan en el ámbito local como encarnando esa tendencia. Es decir que con sus publicaciones en las revistas orientadas a profesionales de la salud

en la Argentina, al mismo tiempo que contribuyen a crear el escenario de la industria de la biotecnología aplicada a la salud humana se colocan en un espacio privilegiado de esa área tecno-productiva. Y ese posicionamiento es utilizado por el grupo de profesionales y el grupo empresario para ampliar las redes de vinculaciones con organismos de ciencia y tecnología, médicos y empresarios, en vistas a la obtención de provechos de orden tanto simbólico como monetario.

Otra forma de convertir el prestigio académico y los vínculos con el sector científico en provecho de la imagen de Sidus fue la organización de visitas a la planta de científicos de reconocida trayectoria a nivel internacional y su amplia difusión. Por ejemplo en agosto de 1982 el Director General<sup>88</sup> invitó al Dr. Luis Leloir, Premio Nobel de Química en 1970, a que visite el Área de Biotecnología de Sidus. La nota comentando la “ilustre visita” apareció en diciembre de ese año en la revista Correo Farmacéutico, órgano de la Confederación Farmacéutica y Bioquímica Argentina (véase la Figura N° 13)

**Figura N° 13 - Visita del Dr. Leloir al laboratorio Sidus**



Fuente. Correo Farmacéutico (1982b).

El artículo comentaba que el motivo principal de la visita del nobel argentino fue “conocer especialmente el Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Biotecnología” que comenzó a funcionar en Sidus. Señala que Leloir junto a otros reconocidos investigadores “recorrieron los distintos laboratorios del Área de Biotecnología, interesándose en los trabajos que se están haciendo en el de Genética Molecular sobre los genes de Hu-IFN (interferón) ... y en los distintos aspectos de la producción de

<sup>88</sup> El doctor Leloir era conocido por miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética a partir de su paso común por la Fundación Campomar durante la década de 1970.

interferón por cultivo de leucocitos”. La nota terminaba con un tono optimista, bregando por el trabajo conjunto entre la industria farmacéutica y los laboratorios públicos de investigación.

Tal vez lo más importante a destacar como resultado de la visita (original para nuestro país) es el hecho que desde hace tiempo el Dr. Leloir viene bregando para que la industria nacional lleve adelante proyectos de investigación propios o que sea capaz de montar tecnologías necesarias para utilizar los resultados de la investigación básica de Laboratorios Nacionales, lo que daría como resultante en este caso, la posibilidad de una interacción mutuamente beneficiosa entre ambos grupos de investigadores, que redundará en un mejor aprovechamiento del potencial científico-tecnológico de la Argentina (Correo Farmacéutico, 1982b. 42).

A partir de este tipo de visitas y su difusión en revistas para médicos como Correo Farmacéutico, con distribución entre farmacéuticos, bioquímicos, cooperativas farmacéuticas, droguerías, facultades de farmacia, autoridades regulatorias, sanatorios, laboratorios de especialidades medicinales y entidades profesionales de la salud, también se operaba una utilización de los contactos en el mundo académico de los profesionales de la firma para mejorar el prestigio de Sidus y del Área de Biotecnología, lo cual en último termino se traducía en réditos económicos para Sidus.

#### **2.4.5. Transformación y apropiación de redes**

Como se pudo ver en este trabajo, hacia fines de la década de 1970 se logró construir una red densa para el desarrollo, producción y comercialización de interferón que incluyó un conjunto amplio de instituciones heterogéneas. hospitales, laboratorios públicos, sociedades científicas, organismos regulatorios, entre otras (Véase Figura N° 7). A partir de esa red se logró producir una droga como el interferón y comercializarla, algo que habían logrado unos pocos países. Esta red fue producto de procesos de traducción intensos llevados adelante por iniciativa de Cortada de De la Peña (Instituto Roffo) y de Diaz (Inmunoquemia). Pero tanto el instituto como la firma de biológicos fueron perdiendo poder en esa red. La pregunta es. ¿Cómo Sidus logró apropiarse de esa red a comienzos de la década de 1980? Esto tiene varias explicaciones.

La investigadora nunca logró transformar la identidad de las instituciones científicas a las que pertenecía para emprender la producción de interferón a nivel comercial. Por un lado, ni las autoridades del Instituto Roffo, ni la mayoría de las investigadoras compañeras de Cortada de De la Peña lograron ser enrolados en la red de producción de interferón. Prefirieron sostener sus intereses vinculados al ámbito académico. Por eso cuando la investigadora fue desplazada de su cargo, no hubo otra

que la suplantara en el desarrollo de interferón y se abandonó esa línea de investigación en el Instituto Roffo. Por otro lado, la investigadora tampoco recibió el apoyo de CONICET en el emprendimiento, sino que por el contrario fue duramente sancionada cuando el organismo tomó nota de la relación entre la investigadora e Inmunoquemia.

La posición de Inmunoquemia se debilitó por diversas razones. En primer lugar, el desplazamiento de Díaz a Sidus no solo significó el alejamiento del profesional que dirigía la producción de interferón en la firma, sino la pérdida del principal comprador de la droga. Y cuando Inmunoquemia quiso ocuparse ella misma de la comercialización del antiviral, no pudo hacerlo, por carecer de experiencia en la venta a través de visitantes médicos, esta es una capacidad difícil de desarrollar pero determinante para la viabilidad de las farmacéuticas en el mercado local (Katz, 1974). Además, Inmunoquemia nunca había logrado un dominio completo de la red de producción de interferón porque no pudo desarrollar las habilidades que implican el cultivo de tejidos para la titulación del compuesto. Por lo cual dependió siempre de la investigadora del Roffo y cuando esta decidió no proseguir con sus servicios fue difícil para la pequeña empresa poder reemplazarla.

Así, Sidus logró apropiarse de la red que lideraban Inmunoquemia-Roffo a partir de cooptar un recurso humano clave como Díaz. Este trajo consigo conocimientos y relaciones que fueron fundamentales para el Área de Biotecnología, tal es así que en menos de un año Sidus ya estaba comercializando un antiviral con interferón.

Díaz fue determinante en la selección e incorporación al Área de Biotecnología de un grupo de profesionales de las ciencias biomédicas, de esta manera Sidus sumó al mismo tiempo una extensa red de actores vinculados a las actividades previas de los investigadores tanto del ámbito de la industria farmacéutica como del académico (Véase Figura N° 12).

Las relaciones de los profesionales con las facultades de la UBA vinculadas a las ciencias biomédicas y diversas sociedades científicas facilitaban la selección de nuevos recursos humanos para incorporarse a la firma, la obtención de información sobre el desarrollo de investigaciones, una importante interacción con la comunidad médica local y la posibilidad de publicar artículos que contribuían a generar la imagen de una empresa farmacéutica que hace investigación en ingeniería genética o biotecnología en el contexto local.

## 2.4.6. Distintos significados atribuidos al Área de Biotecnología

Los dos grupos sociales protagonistas del emprendimiento, el grupo empresario y los profesionales, le atribuían significados muy diferentes a su participación en el Área de Biotecnología (Véase el Cuadro N° 6).

**Cuadro N° 6 - Significados atribuidos al Área de Biotecnología**

GRUPOS SOCIAL	¿QUÉ REPRESENTABA PARTICIPAR DEL ÁREA DE BIOTECNOLOGÍA?
<b>Grupo empresario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Incorporar a la planta de Sidus la producción de un principio activo como el interferón, el cual se presentaba como una “promesa” para el sector farmacéutico.</li> <li>➤ Fortalecer la nueva línea de negocios iniciada años antes en comercialización de fármacos de origen biológico logrando mayor integración vertical.</li> <li>➤ Crear una unidad interna con “científicos que realizan I + D en una firma farmacéutica” representaba una herramienta para mejorar la imagen de Sidus y por consiguiente, la posibilidad de aumentar la venta de los productos medicinales de origen farmoquímico de la empresa.</li> </ul>
<b>Profesionales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La posibilidad de trabajar en una línea de investigación como el interferón, de gran relevancia en el contexto de las ciencias biomédicas a nivel internacional.</li> <li>➤ Investigar en una técnica como la recombinación de ADN de creciente relevancia en el ámbito académico y en la industria farmacéutica internacional, con una significativa disponibilidad de recursos como la que proveía Sidus.</li> <li>➤ Continuar sus carreras como investigadores en centros públicos. La dedicación a tiempo parcial les permitía seguir con sus carreras académicas y eventualmente regresar a la vida académica.</li> </ul>

Para el grupo empresario, en el que se destacó Marcelo Argüelles, la creación del Área de Biotecnología tenía una multiplicidad de significados convergentes. La posibilidad de incorporar a la planta de Sidus la producción de un principio activo como el interferón, que era considerado tanto por importantes grupos de ciencias biomédicas como por las primeras empresas de biotecnología surgidas en Estados Unidos y Europa como la principal esperanza para combatir el cáncer. A su vez, la creación de la nueva unidad interna representaba la posibilidad de fortalecer la línea de negocios iniciada años antes en comercialización de fármacos de origen biológico. Crear un unidad interna en la firma, con “científicos que realizan I + D una firma farmacéutica” representaba también para el grupo empresario una herramienta para mejorar la imagen de Sidus y por consiguiente, de aumentar la venta de los productos medicinales de origen farmoquímico de la empresa, recuperando así parte de la inversión.

Por otro lado, para el grupo de profesionales la participación en el Área de Biotecnología representaba la posibilidad de trabajar en una línea de investigación como el interferón, de gran relevancia en el contexto de las ciencias biomédicas a nivel internacional. Esa línea de investigación era inexistente en centros públicos de investigación del país, después de su abandono abrupto en el Instituto Roffo. Para el grupo de los científicos que se desempeñaban en el Laboratorio de Ingeniería Genética, su trabajo en el mismo, significaba perfeccionarse en una técnica como la recombinación de ADN de creciente relevancia no solo en el ámbito académico sino también en la industria farmacéutica internacional, con una importante cantidad de recursos provistos por la farmacéutica. Además, para el grupo de profesionales, trabajar en la firma no significaba un alejamiento de sus carreras como investigadores en centros públicos de investigación. La dedicación a tiempo parcial en la firma y la posibilidad de seguir publicando en revistas por lo menos de alcance nacional como “Medicina” les permitía proseguir sus carreras académicas o volver en el caso de que el proyecto no avanzara.