



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

Introducción	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
Capítulo 1. Marco teórico-metodológico	
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

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	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
Capítulo 3. Fase 2 (1983-1990). Creación y conformación de Bio Sidus como empresa ¿de biotecnología?	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
Capítulo 4. Fase 3 (1991-2005). Consolidación como empresa de biotecnología, diversificación y expansión	199
4.1. Evolución de Bio Sidus entre 1991-2005.	199
4.2. Principales fenómenos socio-técnicos	203
4.2.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollos tecnológicos	203
4.2.1.1. Desarrollo y producción de eritropoyetina (EPO)	205
4.2.1.2. Desarrollo y producción de interferón alfa 2a y 2b	213
4.2.1.3. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)	215
4.2.1.4. Hormona de Crecimiento Humana (hGH)	217

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

Capítulo 5. Conclusiones	304
<hr/>	
5.1. Conclusiones sobre el caso. estilo socio-técnico de la firma	304
5.1.1. La construcción de un punto de pasaje obligatorio	304
5.1.2. Disminución del riesgo por interacción	307
5.1.3. El oxímoron. Innovación conservadora	309
5.1.4. Conversión de prestigio académico en capacidad tecno-productiva, vinculación política y recurso económico.	310
5.1.5. Tecno-nacionalismo en la firma	312
5.1.6. La paradoja. se impone el marco tecnológico del grupo desplazado	313
5.1.7. Dinámica socio-cognitiva y aprendizajes	314
5.1.8. ¿Empresa o laboratorio de investigación?	316
5.1.9. Abriendo la “caja negra” de las interacciones	317
5.1.10. ¿Bio Sidus es el resultado de las políticas públicas de promoción de la ciencia y la tecnología?	318
5.2. Algunas reflexiones teóricas sobre los tres abordajes utilizados. Construcción Social de la Tecnología (SCOT), Teoría del Actor-Red (ANT) y Economía evolucionista (EE).	321
5.2.1. ¿Por qué actúan los actores?	321
5.2.2. La teoría del actor-red (ANT) rompe con la distinción micro-macro y con la pre-existencia de un “contexto” anterior a los actores	323
5.2.3. Sobre el concepto de Funcionamiento	325
5.2.4. Sobre el trabajo de Bercovich y Katz	327
5.2.5. Las explicaciones en términos de “contexto periférico”	330
Ucronía. Que hubiera sucedido si el Estado nacional...	331
Bibliografía y fuentes documentales	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 3. Fase 2 (1983-1990). Creación y conformación de Bio Sidus como empresa ¿de biotecnología?

3.1. Evolución de Bio Sidus entre 1983-1990

A partir de 1983 se da inicio a una nueva fase en la trayectoria socio-técnica. En ese año el Área de Biotecnología se constituyó como empresa orgánicamente individual adquiriendo el nombre de “Bio Sidus” bajo la figura legal de S. A.

En la primera Asamblea General Ordinaria se consignó que su actividad principal era. “Investigación, elaboración y venta de productos químicos y biológicos” (Balance de Bio Sidus, 1984). Este cambio le permitió al Área de Biotecnología superar algunas dificultades para operar dentro de la firma farmacéutica Sidus. Por una parte, una “farmacéutica tradicional”, por otra, el proyecto de constituir una “empresa de biotecnología”, con científicos orientados al desarrollo de nuevos fármacos. El cambio de estatus le brindó mayor autonomía en su funcionamiento.

La creación de la firma biotecnológica en esta fase coincide con la elección de un presidente democrático en el año 1983. Comienza un periodo de relativa estabilidad democrática, que en el ámbito científico repercutió en una renovación e impulso de CONICET que tendría una importante interacción durante la segunda década de 1980 con Bio Sidus. Este período estuvo dominado por una creciente inestabilidad económica, signada por un proceso hiperinflacionario que condicionó las estrategias de financiamiento de la firma.

Si bien el financiamiento público obtenido hasta 1990 fue limitado, en 1987 la firma biotecnológica obtuvo un crédito del Banco de la Provincia de Buenos Aires, de 600.000 dólares, que le permitió comprar una planta e inaugurar en 1989 la actual sede ubicada en el barrio de Almagro (ciudad Autónoma de Buenos Aires) consolidando su independencia de la firma farmacéutica del grupo. La misma contaba con 4.000 m² de superficie y estaba dotada de un moderno equipamiento. La inversión necesaria para poner a punto la nueva planta fue de aproximadamente 1.700.000 dólares, mientras que en la compra de equipamiento la inversión fue de 600.000 dólares (Bercovich y Katz, 1990. 144).

El ritmo de evolución del personal de la empresa fue sostenido, pasando de 12 empleados (entre profesionales y técnicos) en 1983 a 40 hacia 1988.

Durante esta fase la firma adquiere capacidades y conocimientos fundamentales para sus futuros desarrollos. Se avanzó tanto en la producción de interferón a través de cultivo de leucocitos, con un rendimiento inicial que fue aumentando, como así también en el desarrollo de interferón alfa 2 con técnicas de la ingeniería genética. La continuidad de esta línea de I+D dentro de la firma tiene varias explicaciones.

Por un lado, las dificultades para aumentar la escala de producción, paso necesario para lograr competir en el más importante mercado de los tratamientos contra el cáncer. Las características de la materia prima (leucocitos extraídos de la sangre humana), la dificultad para conseguirla y los crecientes costos de la misma (por la inclusión de test del Virus de la Inmunodeficiencia Humana –VIH–) representaban dificultades para continuar con la producción de interferón alfa a partir del cultivo de leucocitos. Por otro lado, durante esta fase fue creciendo el interés de una parte de los profesionales de la firma en experimentar la utilización de técnicas de la ingeniería genética, de reciente difusión en Estados Unidos y Países de Europa. Los desarrollos de principios de la década de 1980 llegaron al mercado unos años después. En 1986 se autorizó en Gran Bretaña la venta de Interferón alfa 2 recombinante. “Intron” de Schering y “Roferon” de Roche. Hacia 1987 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en Estados Unidos la comercialización de aquellos dos productos.

Una de las hipótesis centrales sobre esta segunda fase de la firma es que las líneas de I+D, las redes tecno-económicas y la forma de organización del laboratorio estuvieron condicionadas por la conformación de dos marcos tecnológicos en la firma, sustentados por diferentes grupos sociales que planteaban distintos problemas cognitivos y productivos, utilizaban diferentes técnicas y tenían una diferente orientación disciplinar e ideológica, entre otras divergencias. Las negociaciones, disputas y alianzas entre estos grupos y la forma de resolución de los conflictos desatados serían fundamentales en la trayectoria socio-técnica⁸⁹.

⁸⁹ Incluso influyó en la representación sobre la historia de la firma que hacen actualmente los integrantes de la firma (Véase Aguiar, Fressoli y Thomas, 2008).

3.2. Principales Fenómenos Socio-Técnicos

3.2.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollos tecnológicos

A lo largo de la segunda fase la firma avanzó en el desarrollo de diferentes proteínas humanas y kits de diagnóstico.

En el cuadro N° 7 se presenta el estado de avance de las principales líneas de desarrollo de biofármacos en Bio Sidus en 1988 (según el Director General de la firma).

Cuadro N° 7 - Principales líneas de desarrollo de Bio Sidus S. A. y su estado de avance en 1988

Producto	Desarrollo	Producción piloto	Purificación	Desarrollo farmacéutico	Pruebas clínicas	En el Mercado
IFN α leucocitario (unguento dérmico)	↑					↑
IFN α leucocitario (gel para mucosa)	↑					↑
IFN α leucocitario (pomada oftálmica)	↑					↑
IFN α leucocitario (inyectable)	↑					↑
IFN $\alpha 2$ Recombinante (gel para mucosas)	↑		↑			
IFN $\alpha 2$ Recombinante (inyectable)	↑		↑			
IFN γ leucocitario	↑	↑				
IFN γ Recombinante	↑					
Insulina humana Recombinante	↑					
SOD Bovina	↑					↑
Hu-EPO-R	↑				↑	

Fuente. Díaz, 1989. 248

En el cuadro se observa que la firma continuó lanzando al mercado productos derivados del interferón alfa producidos a través del cultivo de tejidos. La mayoría de las presentaciones del interferón correspondían a su uso como antiviral para el tratamiento de afecciones provocadas por el herpes simplex en diferentes zonas. genital, vías respiratorias y ojos.

Al final de esta fase el Área de Producción de Interferón vía cultivo de células logró aumentar significativamente el grado de pureza del mismo. Esto le permitió incluso llegar a producir interferón inyectable, y así logró ingresar –aunque brevemente– al mercado de los tratamientos contra el cáncer. Además este grupo inició desarrollos para producir interferón gamma utilizando una técnica similar.

Simultáneamente, el personal del Laboratorio de Ingeniería Genética continuó ensayando el desarrollo de interferón alfa 2 a través de la modificación genética de bacterias, siguiendo recientes desarrollos de firmas pioneras de la industria biotecnológica. Además, este laboratorio avanzó en el desarrollo de interferón gamma y de test diagnósticos utilizando también técnicas de la ingeniería genética.

Finalmente, en 1988 la firma se propuso producir eritropoyetina, una proteína que estaba siendo evaluada por la FDA para tratar a enfermos renales y cuyo mercado a nivel mundial en 1987, su año de lanzamiento, fue de 500 millones de dólares, el fármaco biotecnológico con mayor facturación durante ese año.

3.2.1.1. Desarrollo y producción de interferón vía cultivo de células

Durante la segunda fase el Laboratorio de Producción de Interferón realizó una serie de adaptaciones y mejoras en el proceso productivo del interferón vía cultivo de leucocitos. Para efectuar esta reingeniería se nutrieron de la información provista por publicaciones científicas, viajes a congresos, visitas a laboratorios extranjeros, asesoramiento de expertos y la experimentación en la firma.

En este esfuerzo se produjeron desarrollos propios que contribuyeron a mejorar la productividad y disminuir los costos.

A continuación se detallan los cambios introducidos en las diferentes etapas de producción. a) obtención de los leucocitos, b) inducción, c) purificación, d) titulación, e) liofilización e f) investigaciones clínicas.

a) Obtención de los leucocitos. se buscó ampliar la provisión de sangre a través de la firma de contratos con centros públicos y privados de hemoterapia, a los cuales se

capacitó en técnicas para extraer los leucocitos y hacer el control de calidad del mismo a partir de un análisis serológico de VIH, chagas y sífilis.

b) Inducción. por un lado, se trabajó sobre la selección de diferentes cepas del virus Sendai utilizado como agente inductor. Las cepas cultivadas en huevos embrionados se fueron variando y probando su rendimiento con el objeto de seleccionar la más inductora. Por otro lado, mientras que durante la primera fase se utilizaba el virus sin purificar, tal como estaba planteado en las publicaciones de Cantell, durante la segunda fase se decidió además purificar el virus, porque a partir de controles se detectó que el interferón se presentaba con el agregado de algunas proteínas del huevo donde se había cultivado, con lo cual se introducían impurezas en el proceso. De esta manera se simplificó el proceso de purificación final del interferón favoreciendo el rendimiento. Por último, con el objetivo de mejorar la producción se ensayaron permanentemente cambios en el medio de cultivo, el suero y la agitación entre otras variables.

c) Purificación. se testearon diferentes sistemas de purificación. Se introdujeron algunos cambios en ese proceso que se diferenciaron del método estándar de fraccionamiento proteico utilizado por Cantell. El nuevo método surgió a partir de la estadía de un profesional de Bio Sidus en un centro público de investigación del exterior. Entre 1982-1983 un miembro del laboratorio fue enviado a capacitarse al Instituto Marie Curie, París (Francia) y participó de experiencias de producción de interferón gamma junto a los investigadores argentinos Ernesto Falcoff y Rebeca Falcoff. Como resultado de esa estadía se decidió adaptar el método de purificación del interferón gamma consistente en la absorción en ácido silícico al interferón alfa leucocitario. Se experimentó sobre ese método estudiando diversos parámetros como “tiempo óptimo de absorción”, “influencia del pH en el proceso de absorción”, “fuerza iónica”, “diferentes agentes eluyentes para recuperar el interferón”, “inactivación del virus Sendai” y “estabilidad del interferón” (Criscuolo, et al., 1983). Este método permitió reducir en 10 veces el volumen a manipular (1 litro de interferón puro cada 10 litros de interferón crudo) obteniendo un interferón más estabilizado y puro para aplicación local (10^5) que el logrado con el de Cantell. El desarrollo permitía tanto una disminución de los costos, porque el soporte podía reutilizarse, como una simplificación de las etapas en comparación con los métodos convencionales más difundidos (fraccionamiento proteico, afinidad con anticuerpos, cromatografía líquida, entre

otros)⁹⁰. Finalmente, mientras que durante la primera fase se purificaban volúmenes de 5 litros, durante esta se fue aumentando el tamaño hasta purificar lotes de 25 litros. Para esto hubo que modificar todos los parámetros del proceso. valor del pH, fuerza iónica, etc.

d) Titulación. se evaluaron diferentes métodos de cuantificación del interferón, tanto los basados en ensayos biológicos que miden indirectamente las distintas actividades antivirales que el interferón provoca en las células, como también por medio de inmunoensayos que lo cuantifican como un antígeno proteico. Se logró estandarizar la instancia de titulación del interferón utilizando finalmente un método biológico difundido en la literatura, recomendado para producir en gran escala. El método consiste en la medición con microscopio óptico de la inhibición del efecto citopático (ECP)⁹¹, para lo cual se contrató un biólogo que dominaba la técnica de cultivo de tejidos (Díaz, et al., 1984).

e) Liofilización. mientras que en la fase anterior se terciarizaba el servicio de liofilización del interferón purificado, durante esta fase para evitar la terciarización, el Laboratorio de Producción de Interferón comenzó a utilizar el alcohol etilenglicol con el objetivo de estabilizar el producto. Se logró así el control de esta etapa por la firma y una mayor integración vertical y reducción de los costos de producción (Mora, et al., 1988).

f) Investigaciones clínicas. Después del abandono de la línea de investigación sobre interferón en el Instituto Roffo, no existían en el país otros grupos que tuvieran experiencia de investigación clínica sobre la molécula de interferón (tanto en el sector farmacéutico como en el ámbito de la investigación en centros públicos). Por lo tanto, Bio Sidus decidió trabajar en conjunto con el Departamento Farmacéutico y el Departamento Médico de Sidus para experimentar en el desarrollo de las distintas formas farmacéuticas y la realización de “ensayos clínicos”⁹². En este sentido, en 1984 se contrató un profesional que se desempeñó como responsable de las investigaciones clínicas y farmacológicas, fundamentalmente sobre tratamientos de interferón alfa leucocitario. El 60% del interferón era utilizado para realizar estudios clínicos con el objetivo de desarrollar formas farmacéuticas. Se plantearon algunos temas como

⁹⁰ Además se ensayó este método en interferón recombinante alfa 2, pero solo se logró recuperar el 30% de la actividad del interferón original (Criscuolo, et al., 1987).

⁹¹ Del virus desafiante de la estomatitis vesicular (VSV), en monocapas de células de amnios humano (línea WISH).

⁹² Hay que tener en cuenta que en esos años los fármacos se aprobaban en la Argentina incluso con la sola referencia de su habilitación en países desarrollados.

indicaciones, posología, cantidad de dosis, inestabilidad, toxicidad, efectos secundarios, tipo de presentaciones (gel, ungüento dérmico, colirio, pomada oftálmica e inyectable) y concentraciones que fueron resueltos a partir de la interacción entre médicos de Sidus, personal de Bio Sidus e investigadores de centros públicos.

Siguiendo los ensayos clínicos que realizaban las figuras referentes del campo de los estudios sobre interferón, en la firma se fueron extendiendo las pruebas de las aplicaciones de la sustancia. Por un lado, se realizaron ensayos sobre virus herpes zoster, genital, labial y facial en conjunto con los Centros de Salud. Hospital de Niños, Sanatorio Güemes y el Hospital Durand, obteniéndose alivio en los síntomas y/o en la recurrencia⁹³. Por otro lado, realizaron ensayos clínicos utilizando interferón inyectable en cáncer para tratar lesiones de cuello uterino por HPV y leucemia vellosa (CLV) en conjunto con centros de salud como LALCEC y el Hospital Durand, lográndose también resultados considerados positivos⁹⁴.

La mayoría de estos ensayos clínicos reproducían en el contexto local investigaciones sobre la acción terapéutica de interferón alfa leucocitario lideradas por investigadores de centros e institutos públicos de países desarrollados entre 2 y 10 años antes, tanto sobre algunos virus como tipos de cánceres. La firma realizaba estos ensayos para elaborar la mayoría de la información biomédica de los productos y legitimar a los mismos frente a la comunidad médica local.

⁹³ Con investigadoras del Hospital de Niños "R. Gutierrez" ensayaron en 11 pacientes con el virus herpes zoster aplicaciones de interferón alfa leucocitario en ungüento dérmico con alivio en los síntomas de prurito, ardor y dolor en la mayoría de los pacientes (Pueyo, et al., 1984). Junto a investigadores del Servicio de Dermatología del Sanatorio "Güemes" se aplicó interferón leucocitario alfa en herpes genital en 20 pacientes, logrando mejorías en el dolor y ardor, pero no se observó disminución en el número de recurrencias (Stringa et al., 1986). Con investigadores de los Servicios de Dermatología del Hospital "Durand", del Sanatorio "Güemes" y del Hospital de Niños "R. Gutierrez" y del Departamento de Virología de este último hospital se trataron 66 pacientes con lesiones de herpes simple labial y genital con interferón alfa leucocitario en forma local en ungüento observándose "desaparición precoz de la sintomatología (ardor, dolor)" y "reducción en el tiempo de duración de las vesículas" (Crespi et al., 1986). En otro ensayo sobre herpes simple labiales y faciales se obtuvieron resultados similares (Mora, et al., 1988).

⁹⁴ Junto al Departamento de Ginecología de LALCEC (Córdoba) en 1987 realizaron un ensayo clínico sobre tratamiento con interferón alfa tópico e intralesional (inyectable) de lesiones de cuello uterino por HPV. Con ambas aplicaciones se obtuvieron "regresiones de lesiones virales producidas por HPV" (Audisio et al., 1989). Además, junto al Servicio de Dermatología del Hospital San Isidro, (Bs. As.) se trataron 9 pacientes con verrugas vulgares con interferón alfa intralesional observándose remisión completa y falta de recurrencia en 7 de ellos (Pueyo, et al., 1987). Junto a la Unidad de Inmunología del Hospital "Durand" realizaron un ensayo clínico sobre paciente con leucemia vellosa (CLV) donde evaluaron los efectos de interferón alfa con aplicación intramuscular observando "mejoría de parámetros hematológicos" (Di Lonardo, et al., 1985. 356).

A partir de todos los cambios enumerados anteriormente, puede verse que por diferentes vías el Laboratorio de Producción de Interferón buscó optimizar el proceso productivo y lo consiguió. Mientras que en 1982 por cada medio litro de sangre se obtenían 300.000 Unidades Internacionales (UI) de interferón, en 1985 se produjo un salto en la productividad al obtener 1.500.000 por medio litro. Este último nivel fue similar al alcanzado por los centros de investigación referentes a nivel internacional radicados en Cuba y Finlandia durante ese período. Por otro lado, el grado de pureza del interferón fue creciendo a lo largo de esta fase. Durante el primer año fue de 600 millones de UI hasta alcanzar en 1986 el nivel de 15.000 millones UI (Bercovich y Katz, 1990. 124). Esto le permitió a la firma ampliar su cartera de productos. Además del “IL” se lanzaron al mercado otros que incluían al interferón producido a través de leucocitos. Por ejemplo el “Acycloferón” (gel), combinaba el interferón con el principio activo aciclovir, un antiviral utilizado en ese período en el sector farmacéutico, indicado también para herpes virus. El producto estuvo poco tiempo en el mercado.

Figura N° 14 - Publicidad de Acycloferón



Fuente. Piel (1988b)

En síntesis, se realizaron acciones de estandarización, lo que estabilizó la producción y aumentó significativamente la productividad respecto de la anterior firma proveedora Inmunoquemia. El sistema utilizado en Bio Sidus permitió un mayor grado de estandarización del proceso, al poder variar la velocidad de agitación, el PH, cantidad de virus, etc., lo cual permitió aumentar así significativamente el rendimiento hasta llegar a obtener un interferón inyectable para tratamientos oncológicos. Además, el

Área de Producción de Interferón Leucocitario junto a investigadores del IIM inició algunos desarrollos para la producción de interferón gamma⁹⁵.

Gran parte de los esfuerzos del Área de Producción de Interferón Leucocitario para aumentar la productividad y el grado de pureza del interferón fabricado a partir del cultivo de leucocitos estaban orientados fundamentalmente a ingresar al mercado de los tratamientos oncológicos. Dado el considerado pequeño tamaño del mercado local de antivirales, la firma se planteó firmemente entrar al mercado de interferón inyectable para tratamientos de pacientes con cáncer (Véase Box N° 9). Mientras para producir un gel antiviral las UI se cuentan en decenas de miles, para su utilización inyectable en tratamientos oncológicos se cuenta en millones.

Box N° 9 **Interferón para tratar el Cáncer**

El interferón fue una de las sustancias que más expectativas despertó durante la década de 1970 y 1980 en su posible rol para el tratamiento contra el cáncer (Lowy, 2002).

Por ejemplo la *American Cancer Society* (Estados Unidos) destinó gran cantidad de fondos a financiar investigaciones sobre interferón. Pero la escasa cantidad de interferón disponible, su costo elevado (en 1980 se estimaba que un experimento sobre un proceso canceroso costaba 40.000 dólares) y la identificación de algunos problemas en su purificación limitaron la cantidad de ensayos clínicos (OMS 1982. 5-7).

Al considerarse que la evolución de los tumores dependía de la respuesta inmune del huésped, se comenzó a evaluar la acción del interferón sobre los diversos parámetros de la reacción inmune en su relación *in vivo* sobre el tumor. A partir de esos estudios se avanzó en la hipótesis de que el interferón no era solo un antiviral sino que intervenía en los mecanismos de regulación celular y actuaba como modulador de la respuesta inmune. Más específicamente, se describieron algunas de sus propiedades para su potencial aplicación en tratamientos neoplásicos, fundamentalmente su efecto antiproliferativo del crecimiento celular (en células normales y tumorales).

Varios investigadores referentes del campo obtuvieron resultados evaluados como favorables tanto en ensayos sobre células tumorales humanas en cultivo como en la aplicación de interferón *in vivo* de forma inyectable vía intramuscular, subcutánea o intratumoral en ratones y humanos.

Las primeras investigaciones tuvieron como blanco tumores provocados por virus, considerando que el interferón, por su efecto antiviral, podría inhibir específicamente esos tumores. Pero posteriormente se extendió a otro tipo de tumores. Por ejemplo Gutterman trató con interferón a 8 pacientes con linfoma de hodgkin; Strander utilizó interferón para el tratamiento de osteosarcomas, melanoma múltiple y papilomas de laringe también sobre pocos pacientes. Además se lo ensayó sobre linfoma por herpes virus saimiri, carcinoma de pulmón, tricoleucemia, leucemia mieloide crónica, papiloma de vejiga, cáncer de mama, sarcama de kaposi asociado a SIDA, entre otros (Sacerdote de Lustig, 1983).

En varios casos se consiguieron resultados considerados favorables. subía el título de anticuerpos, se reducía la metástasis o había remisión parcial o completa. El optimismo sobre la sustancia también se veía alimentado porque su aplicación no presentaba incompatibilidad con el tratamiento de quimioterapia de uso estándar en la clínica (Sacerdote de Lustig, 1983).

Las expectativas sobre estos ensayos llevó, por ejemplo, a que en 1983 se realizara en Japón un simposio internacional sobre interferón para analizar dichos estudios clínicos. Con la producción de interferón recombinante, los investigadores -tanto de centros públicos como de empresas privadas- realizaron más investigaciones utilizando esa droga como anticancerígena.

⁹⁵ Testeó el aumento de su productividad a partir de introducir angiotensina al cultivo de leucocitos (Fernandez-Castelo, et al., 1985).

En 1986 se lanzó al mercado internacional el interferón recombinante fundamentalmente para el tratamiento de tricoleucemia. Posteriormente se sucedieron estudios clínicos para ampliar el espectro de patologías tratables con el interferón.

Hacia el final de la década de 1980, cuando los resultados terapéuticos del interferón para tratar el cáncer no fueron tan alentadores como se había creído se buscó en qué patologías se podría utilizar, en este sentido Henderson et al., (1999) señalan. "The case of beta interferon is an example of this type of 'protein in search of a use' strategy in action" (Henderson *et al.*, 1999. 289).

Pero para algunos miembros de la firma, al igual que lo planteaban tanto investigadores referentes de la especialidad (Löwy, 2002), como así también organismos internacionales de salud (OMS, 1982), la producción de interferón a través del cultivo de células presentaba algunas dificultades y limitaciones, sobre todo para abordar tratamientos cancerígenos.

- Dado que las células de leucocitos no se multiplican en cultivo y parte de los investigadores consideraban que "la posibilidad de mejorar aun más los rendimientos de los sistemas clásicos es muy remota" (Díaz, et al., 1984. 8) una alternativa era incrementar el número de leucocitos tratados, lo que suponía aumentar la provisión de sangre. Pero esta presentaba ciertas restricciones, porque en la Argentina no existía un sistema nacional de provisión de sangre, sino que la misma dependía de donaciones de particulares.
- Al utilizar a la sangre como insumo básico, la firma se veía en la necesidad de costear gran cantidad de controles. El costo de estos aumentó hacia la primera mitad de la década de 1980, a partir de que el SIDA se constituyó como una enfermedad que implicaba un gran riesgo de mortandad. Es decir que la aparición de esa enfermedad replanteaba el grado de seguridad de los productos farmacéuticos que utilizaban a la sangre como insumo.
- Otra dificultad estaba vinculada al alto costo general del proceso, donde a partir del tratamiento de varias decenas de miles de litros de sangre se obtenía un gramo de interferón puro.

Para resolver este problema, en la firma se plantearon dos alternativas. Una implicaba un cambio, pero dentro de las técnicas biológicas, consistente en la producción de interferón a partir de linfoblastos (linfocitos transformados). La otra alternativa suponía un cambio sustancial en el sistema productivo, a partir de la producción de interferón mediante la recombinación de ADN, una técnica de la

ingeniería genética, que parte de los profesionales había empezado a poner a punto desde 1981.

El Área de Producción de Interferón hizo un intento con la primera alternativa, al imitar la tecnología desarrollada por la firma Burroughs Wellcome en Inglaterra. Esta tecnología, a diferencia de la anterior, permitía la multiplicación de las células humanas en cultivo y una independencia de la cantidad de donadores de sangre (Criscuolo, et al., 1987). La firma compró en Estados Unidos la línea celular e inició su producción en pequeña escala, pero se enfrentó a grandes dificultades en el escalado, porque el mismo implica la fermentación masiva de células, técnica que estaba en desarrollo en el mundo y que no dominaban los integrantes de la firma.

La segunda opción, ya se había iniciado incipientemente en la fase anterior, a partir de los primeros intentos de aislamiento del gen de interferón alfa. Este sistema suponía crear una cepa bacteriana con la capacidad de codificar la proteína interferón alfa 2, fermentar, extraer la proteína y purificarla. De esta manera pretendían seguir a los que consideraban “los grupos más adelantados en ese campo” a mediados de la década de 1980. Genentech (Estados Unidos), Cetus (Estados Unidos) y Biogen (Suiza, Estados Unidos) (Díaz et al., 1984).

3.2.1.2. Desarrollo de interferón vía ADN recombinante

Durante la primera mitad de la década de 1980, el aislamiento de un gen y la expresión del gen en una bacteria eran técnicas de reciente utilización en unos pocos centros públicos de investigación, y en algunas firmas privadas de biotecnología de Estados Unidos, Japón y países de Europa. Esto implicaba a veces años de trabajo de grupos de científicos reconocidos a nivel internacional. El Laboratorio de Ingeniería Genética de Bio Sidus seguía de cerca esos desarrollos y experimentó *in house* las técnicas de ADN recombinante para producir interferón alfa 2.

La continuación durante esta fase del desarrollo de interferón alfa 2 vía ingeniería genética implicó la adquisición de nuevos conocimientos y la generación de capacidades en la firma. Se plantearon problemas relacionados tanto al rendimiento como a la pureza del interferón obtenido.

A partir de haber conseguido en 1982 el aislamiento de la secuencia de nucleótidos del gen codificante de interferón alfa (utilizando el método descrito en la fase 1) el laboratorio continuó trabajando en la expresión del gen en una bacteria que

sintetice la proteína. Esto llevó aproximadamente dos años de desarrollo y dos de optimización.

Inicialmente se consiguió un vector de expresión –a través de un acuerdo externo– que tenía señales de regulación distintas a las que se estaban constituyendo como estándares desarrollados por investigadores vinculados a Genentech y Biogen. La modificación del gen para que encajara en esa nueva secuencia no se hizo –por limitación de medios– a partir de síntesis de oligonucleótidos, sino utilizando un método enzimático más lento pero con resultados considerados igualmente satisfactorios (Díaz, et al., 1984).

Se construyeron diferentes plásmidos que sintetizaban interferón alfa 2 y se evaluó su rendimiento (Ruiz Trevisán et al., 1986). A lo largo de esta fase se fueron cambiando las características genéticas de la bacteria huésped para que degradara menos el producto, reconociera mejor la secuencia y copiara más rápidamente con el objeto de aumentar la cantidad de producción de proteína por cada bacteria. En este marco, desarrollaron diferentes variantes de cepas de *Escherichia coli* en la búsqueda de mejores niveles de expresión para el plásmido construido y estables en su actividad específica (Denoya, et al., 1985 y Gay, et al., 1987). Así, mientras que en 1983 el primer clon expresó 170 UI/ml de interferón, en 1989 el clon llegó a expresar 1 millón de UI/ml.

Recién hacia fines de la década de 1980 el Laboratorio de Ingeniería Genética gestionó la compra de un sintetizador de ADN (costó aproximadamente 40.000 dólares), lo que permitió ahorrar mucho tiempo y estandarizar algunos procesos mencionados anteriormente (Bercovich y Katz, 1990).

La estabilización del proceso de fermentación de bacterias recombinantes llevó dos años de desarrollo, entre 1983 y 1984. Significó un gran esfuerzo para la firma porque esa tecnología no existía en otras empresas farmacéuticas del país en aquel momento. En principio, el escalado implicó pasar de un fermentador de prueba de 1 litro a otro de 5 litros. Recién en 1987 la firma pudo comprar un fermentador experimental industrial (de 35.000 dólares). Durante esta fase se fueron haciendo cambios en la composición del medio de cultivo, en la aireación y en la temperatura con el objeto de mejorar los rendimientos. Dado que las bacterias no mueren, este sistema permitía hacer una fermentación continua.

Con respecto a la purificación, mientras que en la producción de interferón vía leucocitaria la “contaminación” proviene del medio de cultivo (suero humano) y del

virus inductor, en la producción vía ADN recombinante la “contaminación” se produce al “romper” las bacterias para obtener el interferón, dado que en ese proceso se liberan también proteínas bacterianas. Por lo cual fue necesario modificar la técnica utilizada para interferón leucocitario para adecuarla al proceso de purificación vía ingeniería genética. Durante esta fase se comenzó a importar el anticuerpo monoclonal para la realización del proceso de purificación del interferón, pero su considerado alto costo (su importación equivalía al 50% del costo de todo el proceso de producción) y el interés del grupo por dominar ese tipo de tecnología, el laboratorio encaró su desarrollo *in house* (Bercovich y Katz, 1990).

Como resultado de las actividades mencionadas anteriormente, a mediados de la década de 1980 el Laboratorio de Ingeniería Genética había obtenido una molécula de interferón, pero la misma era diferente a la patentada por la firma Genentech (Denoya, et al., 1985). Los investigadores del laboratorio junto con el Director General debatieron durante un tiempo si convenía avanzar en base a la variación obtenida o hacer una copia precisa de la patentada por Genentech. Se planteaban el siguiente problema. La búsqueda de mejoras en el diseño de la molécula que expresa interferón alfa 2, produciría cambios de tal alcance que su puesta en producción industrial y comercialización demandaría la realización de la serie completa de las pruebas farmacológicas, como si se tratase de un nuevo medicamento. Hacia fines de la década de 1980, después de un largo debate interno llegaron a la conclusión de que el desarrollo implicaba una relación riesgo-beneficio de elevados costos y rentabilidad problemática para la firma. Por lo tanto, decidieron copiar la molécula de la firma que poseía la patente.

Durante la década de 1980 el Laboratorio de Ingeniería Genética fue acumulando capacidades en técnicas básicas de ingeniería genética. aislamiento de un gen, introducción en un vector, etc. Esto le permitió iniciar tanto el desarrollo de otras proteínas –diferentes al interferón alfa 2–, como el clon para producir insulina humana en bacterias o eritropoyetina en células animales e interferón gamma⁹⁶, como así también de test de diagnóstico moleculares.

⁹⁶ El primer clon de *Escherichia coli* que expresó interferón gamma lo obtuvo el grupo de Genentech en 1980. Lo siguieron Transgene de Francia. En 1984 se comenzaron a efectuar los primeros ensayos farmacológicos en humanos.

3.2.1.3. Desarrollo y producción de eritropoyetina (EPO)

En 1987 Bio Sidus realizó un replanteo de la estrategia de comercialización y lanzamiento de productos de la firma. Se intentó comercializar en el exterior el único producto en el mercado de Bio Sidus, el IL, pero no se obtuvieron resultados positivos. Ante esta situación se trató de buscar nuevas alternativas para ampliar el cartel de productos dejando de lado los conflictos internos entre los profesionales de la firma (Véase apartado 3.3.1).

Se evaluó como opción comercializar en Argentina productos biotecnológicos importados de Estados Unidos. La construcción de la viabilidad de esa estrategia encontraba los siguientes argumentos. Se encontró una proliferación de firmas de biotecnología de ese país que disponían de tecnologías para producir nuevos biofármacos, pero que al no haber podido apropiarse mediante patentes de esos conocimientos, se veían imposibilitadas de comercializar los productos en países donde se patentaban medicamentos. Este no era el caso de la Argentina, donde regía la Ley 111, que justamente no reconocía el patentamiento de “composiciones farmacéuticas”⁹⁷.

Por lo tanto, se inició la búsqueda de ese tipo de firmas para proponerles explotar comercialmente en Argentina de manera conjunta las tecnologías. Personal de Bio Sidus se puso en contacto con una firma pequeña llamada Elanex Pharmaceuticals Inc., ubicada en Seattle, (Washington, Estados Unidos). La firma, propiedad de Lawrence Thompson, dominaba la tecnología para producir eritropoyetina, pero se veía imposibilitada de comercializar ese producto en su país porque la patente de fabricación y purificación de EPO recombinante estuvo signada durante aproximadamente cinco años en sucesivos litigios y apelaciones entre las firmas Amgen (Los Angeles, Estados Unidos) y Genetics Institute (Cambridge, Massachuset, Estados Unidos) (Kornberg, 2001).⁹⁸

⁹⁷ La Ley 111 rigió entre 1864-1995.

⁹⁸ Además se sumó el conflicto entre Amgen y la firma Johnson & Johnson que comercializaba EPO en el mercado de Estados Unidos, por diferencias en la interpretación sobre los derechos de su comercialización para otros usos que excedían el tratamiento de anemia en pacientes sometidos a diálisis renales (Kornberg, 2001. 250).

Box N° 10

Eritropoyetina (EPO)

Introducción

La eritropoyetina es una citoquina (o citosina), son proteínas que regulan la función de las células y son centrales para la comunicación intercelular.

Es una hormona glicoproteica (son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios hidratos de carbono, simples o compuestos) de gran importancia para la formación de los eritrocitos (glóbulos rojos) durante la generación de sangre (hematopoyesis). La palabra deriva del griego *erythros* “rojo” y *poiein* “hacer”, y también se le suele llamar EPO. La EPO es producida en el riñón y tiene como función enviar señales a la médula ósea para la producción de nuevos glóbulos rojos. Es decir que la EPO es esencial para un determinado estado de desarrollo de los eritrocitos en la médula ósea. La baja producción de glóbulos rojos provoca anemia, y padecer esta tiene un impacto negativo en el rendimiento físico.

Se considera como “descubridor” de la EPO a Allan Jacob Erslev, el cual publicó sus trabajos de investigación sobre la EPO en 1953. Goldwasser (Universidad de Chicago) demostró en 1957 que la EPO se forma en el riñón. En 1977 Miyake y col. aislaron por primera vez EPO de la orina humana. Esto facilitó su posterior producción via ADN recombinante.

La EPO recombinante se ha convertido en la citoquina que más se utiliza terapéuticamente y sus diferentes aplicaciones han aumentado en los últimos años.

EPO y recombinación de ADN

En 1983, Fu-Kuen Lin, un empleado de Amgen, identificó el gen de la EPO humana. En 1984, Sylvia Lee-Huang, de la Universidad Médica de Nueva York, informó por primera vez de la clonación y expresión de EPO humana recombinante en la bacteria *Escherichia coli*; y en 1985 también se logró en células de mamífero.

Al contrario que la insulina (que se obtenía del páncreas de cerdo) y el interferón (que se obtenía por cultivo de tejidos) la EPO se comenzó a producir solo a partir del auge de la recombinación de ADN. Sólo mediante el aislamiento del gen de la EPO y a través de la clonación y expresión *in vitro*, fue posible producir la hormona en cantidades suficientes para comercializarse en el mercado farmacéutico.

En 1987, Eschbach y su equipo (Universidad de Washington, Seattle) publicaron los resultados del primer ensayo clínico de las fases I y II donde se pudo demostrar corrección de la anemia de la insuficiencia renal terminal (IRT) mediante la utilización de EPO humana recombinante. Afirmaron que la terapia con EPO tenía sustancialmente menos efectos secundarios en los pacientes que al ser tratados con transfusiones de sangre (Eschbach, Egrie, Downing, *et al.*, 1987). Desde entonces, el uso de la EPO se ha transformado en una importante ayuda terapéutica para muchos otros tipos de anemia porque estimula la eritropoyesis.

El tratamiento usual de la insuficiencia renal crónica o terminal hasta la difusión de la EPO recombinante consistía en transfusiones periódicas y empleo de andrógenos. Ese tratamiento incluía algunos riesgos como el contagio de enfermedades virales (Hepatitis B, C, HIV, etc.) y sobrecarga de hierro a nivel cardíaco o hepático. Además, provocaba una disminución de la actividad física, sexual, intelectual, esto repercutía negativamente en las relaciones familiares y laborales.

La empresa Amgen colocó en el mercado en 1989 el primer preparado de EPO recombinante bajo la marca Epogen (Epoetina- α) (Kornberg, 2001). La patente permite a Amgen la comercialización exclusiva de preparados de EPO en Estados Unidos hasta el año 2015 (en otros países la patente de Amgen caduca antes). La compañía farmacéutica estadounidense Johnson & Johnson desarrolló la Epoetina- α bajo licencia de Amgen. El producto está disponible con el nombre comercial Procrit en Estados Unidos y Eprex fuera de Estados Unidos. En Europa, la droga se comercializa con el nombre Erypo por Janssen Cilag a través de Ortho Biotech, una filial de Johnson & Johnson.

En 1990 la empresa Mannheim Boehringer introdujo en el mercado el producto Epoetina- β con el nombre NeoRecormon. En 1997 Hoffmann-La Roche absorbió a Mannheim Boehringer y aquella recibió así la licencia para comercializar la EPO en Europa.

Elanex Pharmaceuticals desarrolló el producto Epomax (Epoetina- ω), otra variante de EPO que está aprobada en por ejemplo en Europa del Este. Epomax fue adquirido a partir del 2001 por Baxter Internacional. En la India, la firma Hindustan Antibiotics distribuye Epomax bajo licencia

de Baxter con el nombre de Hemax. Esta variante ω de EPO es justamente la que produce Bio Sidus también con el nombre comercial de Hemax.

El vehículo de expresión recombinante para la producción de las variantes de Epoetina α y β es en cada caso un subclon genéticamente modificado de una línea celular del ovario de hámster chino (*Cricetulus griseus*), llamadas células CHO (de Chinese Hamster Ovary). En la variante de Epoetina- ω se usa una línea celular genéticamente modificada y subclonada del riñón de hámster dorado sirio (*Mesocricetus auratus auratus*), conocida como células BHK (de *Baby Hamster Kidney*). Todas las variantes de EPO producidas por recombinación de ADN difieren de las naturales en la composición de las estructuras de azúcares. Además, existen también diferencias entre las propias variantes recombinantes. La Epoetina- ω , a causa de la diferente línea celular utilizada para su expresión, difiere estructuralmente de las variantes α y β en la secuencia de monómeros de azúcar, así como en el número de ramas exteriores en las cadenas laterales de azúcar (antenas).

Indicaciones terapéuticas

La EPO se utilizó inicialmente como medicamento para poner en marcha la formación de glóbulos rojos sanguíneos en el tratamiento de la anemia en pacientes que realizan diálisis, en los cuales la formación de sangre está alterada debido a un fallo en los riñones.

La insuficiencia aguda y crónica de la proteína debido a enfermedades degenerativas del riñón, lleva a una menor formación de EPO y por eso se produce una anemia renal. Como se indicó anteriormente, la EPO recombinante comenzó a utilizarse en pacientes que sufren anemia por insuficiencia renal terminal, pero posteriormente se comenzó a utilizar en pacientes con anemia provocada por cáncer, infección de HIV, trasplante, nacimiento prematuro, hepatitis C o como consecuencia de quimioterapias (Donato y Ferro, 2006).

El tratamiento con EPO recombinante logró eliminar casi totalmente la dependencia transfusional, permitiendo alcanzar una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.

La forma más usual de presentación de la EPO es una solución inyectable con diferentes concentraciones de sustancia activa (desde 500 a 30.000 UI). La solución incluye también agua y materiales auxiliares que tienen por función estabilizar la sustancia activa. Las soluciones inyectables se pueden aplicar de forma hipodérmica o intravenosa.

La variación de la cantidad de inyecciones (desde una por día hasta una por mes) dependerá de forma de aplicación, la concentración del principio activo, la indicación del médico y la vida media en suero (Janssen Cilag, 2010). El desarrollo durante la última década de agentes estimulantes de la eritropoyesis con mayor grado de glicosilación y vida media prolongada ha facilitado su aplicación con menor frecuencia de dosis.

Los estudios preclínicos y clínicos que se han realizado con la EPO recombinante en los últimos años hacen suponer que se puede llegar a utilizar además en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, la osteomielofibrosis, tratamiento de enfermedades neurológicas agudas, esquizofrenia y depresión. La EPO también es conocida por su utilización anti-reglamentaria en deportes, en especial en el ciclismo, lo que ha hecho que algunos la denominen la “droga del ciclista”.

Finalmente, en los últimos años se ha comenzado a utilizar en tratamientos anti-envejecimiento. Porque el cuerpo humano, al promediar los 50 años, comienza a perder glóbulos rojos y esto tiene efectos negativos sobre el rendimiento físico e intelectual.

Tanto el grupo empresario como los profesionales de la firma se informaban a través de publicaciones de la industria farmacéutica sobre las principales tendencias del mercado de la biotecnología en el sector farmacéutico y divisaron que era conveniente desarrollar, producir y comercializar EPO antes que otras proteínas recombinantes cuyo lanzamiento al mercado también era inminente. Por ejemplo, el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), desarrollado por Amgen y comercializado como Leukine. En esos años Bio Sidus realizó la siguiente comparación entre la EPO y el G-CSF.

Cuadro N° 8 - Comparación hecha por Bio Sidus hacia 1987-1988 entre la EPO y el G-CSF

Criterios de comparación	Eritropoyetina (EPO)	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)
Mercado estimado	1.000 millones de dólares	500 millones de dólares
Grado de complejidad de su producción	Alta. Por la presencia de azúcares. Esto representaba más problemas a resolver tanto en la producción como en la forma de administración de la proteína. Por un lado, los azúcares son sensibles al cambio de acidez del medio de cultivo, a la célula que la fabrica, al sistema de purificación. Si los azúcares están muy cargados eléctricamente se corre el riesgo de que se peguen a la superficie de vidrio del recipiente en el cual se cultivan, por lo tanto es necesario desarrollar un <i>know how</i> para tratar el vidrio de modo tal que la molécula no se adhiera. Por otro lado, los azúcares condicionan la vida media de la droga en el organismo, existe el riesgo que el hígado degrade la proteína.	Media. Por la falta de azúcares
Crecimiento	Lento	Rápido
Costo de mantenimiento del medio de cultivo	Medio	Alto
Complejidad del sistema de fermentación	Alta. El sistema de fermentación celular (células de mamífero) que se utilizaba para EPO era más sofisticado, costoso y menos conocido por Bio Sidus que los bacterianos utilizados para G-CSF.	Media. Este sistema bacteriano era utilizado a escala piloto a partir de los desarrollos para producir IFN alfa 2 a través de ADN recombinante.
Liofilizado	Se liofiliza. Implica tanto un mayor costo, como un riesgo de degradar la proteína en el proceso	No se liofiliza

Fuente. reconstrucción propia en base a entrevistas a profesionales de la firma y papers.

Cómo se puede deducir del cuadro, en principio era más accesible desarrollar y producir G-CSF que EPO, pero la oportunidad de contar con EPO importada de Elanex facilitaba el acceso a un *know how* de primera mano para avanzar rápidamente en ese desarrollo. Además, según las estimaciones, la EPO contaba con un mercado más grande que el G-CSF.

En 1988 Bio Sidus evaluaba que la comercialización de la EPO en la Argentina era un negocio viable. Fundamentalmente porque hasta ese momento no había entrado al mercado local la EPO de la firma Amgen.

Elanex firmó un contrato con Sidus a partir del cual se estableció que la firma norteamericana produciría la eritropoyetina en su planta y exportaría un concentrado con el sobrenadante, es decir el medio de cultivo con la EPO, que sería purificado por la firma argentina en su planta. En base a las fuentes consultadas, es posible sostener que Elanex no exportara las células productoras modificadas genéticamente porque temía perder “la llave” del negocio.

Como parte del contrato, personal de Bio Sidus fue a capacitarse a la firma norteamericana, fundamentalmente en la purificación de la proteína. Esa experiencia junto a la lectura de *papers* se combinaba con el aprendizaje a partir de ensayos en el propio Laboratorio de Ingeniería Genética. A partir de esas actividades adquirieron conocimientos sobre parámetros de PH, acidez del medio, regulación de cargas eléctricas, manejo de resinas y solventes. Se trabajó con intensidad y en poco tiempo sobre el escalado de la purificación.

Si bien compraron algunos equipos estándares, también contrataron los servicios de un conocido artesano del sector farmacéutico, para el diseño de equipos de purificación.

Una vez que se desarrollaron capacidades para hacer la purificación de la EPO, la firma realizó algunas pruebas clínicas antes de lanzar el producto al mercado. Por un lado, junto a un grupo de investigadores de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Odontología de la UBA coordinados por un especialista en fisiología, el Dr. Carlos Bozzini, realizaron una serie de ensayos clínicos para determinar la concentración de eritropoyetina inmunoreactiva en suero en 61 casos (Velarde, et al., 1989). Por otro lado, junto a investigadores del Servicio de Hematología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la UBA realizaron un estudio clínico para evaluar los efectos de diferentes dosis de EPO recombinante sobre 25 pacientes con anemia secundaria a la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (Davidovich, et al., 1990) y otro sobre 20 pacientes con hemodiálisis crónica y anemia (Cerrato, et al., 1990). El objetivo de estos estudios fue conocer la efectividad y seguridad del tratamiento.

En la realización de estos estudios fue fundamental la experiencia desarrollada años previos por el Departamento de Investigación Clínica de Bio Sidus en el estudio de la terapéutica con interferón alfa.

Además, se trabajó en la analítica para evaluar eritropoyetina, detectar genes en eritropoyetina y ensayos biológicos para eritropoyetina. Todo esto se hizo en el breve lapso de un año.

Rápidamente se iniciaron las gestiones ante la Sub-Secretaría de Regulación y Control del Ministerio de Salud y la dependencia técnica del Instituto de Farmacología para obtener el certificado de aprobación de la comercialización de la EPO. En este punto fue fundamental el *know how* que tenía la firma Sidus para acortar los plazos de los procedimientos administrativos. A partir de las gestiones se logró que la EPO de Bio Sidus se lanzara en la Argentina al mismo tiempo que el producto EPREX de la firma Amgen comercializado por la multinacional Janssen-Cilag.

Finalmente, el producto de Bio Sidus salió al mercado en 1990 bajo el nombre comercial de “Hemax”. Fue la primera proteína producida por técnicas de ADN recombinante comercializada por una firma Argentina en el mercado local.

3.2.1.4. Diagnósticos y otros desarrollos

Además de los desarrollos vinculados a proteínas, la firma hizo intentos de avanzar en la producción de reactivos de diagnóstico.

El laboratorio de Ingeniería Genética inició el desarrollo de diversos kits de diagnóstico a partir de dos tecnologías. Una consistía en la fusión celular para la obtención de anticuerpos monoclonales que permiten detectar antígenos presentes en proteínas de microorganismos. La otra, denominada de “hibridación molecular”, consiste en la construcción sondas de ADN cromosomal (que cumplen la función de reactivo) de distintos virus y bacterias clonados en plásmidos bacterianos que se confrontan con ADN extraído de materiales clínicos que contengan células presuntamente infectadas, así permiten detectar la presencia del agente infeccioso a partir del hallazgo de parte del ácido nucleico correspondiente al mismo.

Mediante aquellas tecnologías durante esta fase construyeron modelos para detectar virus papiloma (HPV), lepra, tuberculosis⁹⁹ y SIDA. En menor medida se avanzó en diagnósticos para hepatitis B (diagnóstico ELISA), diarreas infantiles, chagas, adenovirus (virus respiratorio) y salmonella.

⁹⁹ Para diagnósticos sobre lepra y tuberculosis véase Franco, Ruiz Trevisan y Zorzopulos (1987 y 1989). Una de las justificaciones para desarrollar el diagnóstico de lepra por hibridación molecular era que su cultivo es difícil y demora mucho tiempo. Esa investigación se desarrolló con personal del Hospital Nacional Baldomero Sommer, General Rodríguez, Pcia. de Bs. As.

Las líneas de desarrollo sobre kit diagnósticos en la mayoría de las ocasiones surgían como derivaciones de las líneas principales sobre producción de interferón vía leucocitos o ADN recombinante. Por ejemplo, intentaron proponer un método de valor pronóstico de SIDA a partir de analizar los dosages de interferón alfa en el suero de potenciales afectados por el virus (Pesce, et al., 1986). El desarrollo de sondas de ADN para diagnóstico de distintas enfermedades era una línea de productos abierta en 1975 y que se encontraba en auge en Estados Unidos a partir de la difusión de técnicas de la ingeniería genética durante la década de 1980. El dominio de las técnicas básicas de recombinación de ADN por parte del Laboratorio de Ingeniería Genética para aislar el gen de interferón recombinante alfa 2 posibilitaba el desarrollo de la tecnología de hibridación molecular en diagnósticos.

El laboratorio de Ingeniería Genética realizó varias investigaciones y desarrollos de diagnósticos vinculados al virus del papilón (HPV). Junto al Servicio de Dermatología del Hospital de Niños desarrollaron un método alternativo al estándar en clínica médica que permitía extraer ADN viral de verrugas de papiloma y purificarlo para hacer un análisis de las variaciones (cabe recordar que se consideraba que algunos de los más de cincuenta tipos del virus podían conducir a provocar tumores malignos) del genoma viral utilizando diferentes endonucleasas para reconocer secuencias de nucleótidos con el virus (Pueyo de Casabé et al., 1985 y Zorzópulos y Corley, 1988). En este marco se efectuó el aislamiento y clonado de genomas de virus de papiloma (Corley, et al., 1985).

Sin embargo, ninguno de los desarrollos sobre kits de diagnóstico llegaron a comercializarse. Se avanzaba en los mismos sin un estudio previo de la factibilidad comercial del producto. En muchos casos se llegó a desarrollar prototipos, pero nunca se los produjo a gran escala.

Uno de los argumentos de los profesionales para justificar la investigación en el área de diagnóstico era que el costo de esos desarrollos era menor que el de medicamentos, porque estaban exentos de los mayores controles clínicos que exigían usualmente los organismos regulatorios para los fármacos.

Por otro lado, iniciaron desarrollos muy alejados de las líneas principales en fibronectina humana y bovina, superóxido dismutasa (SOD), factor de crecimiento epitelial, gamma anti Rh y vacunas bacterianas. Por ejemplo, realizaron avances en purificación y determinación biológica de fibronectina plasmática humana (proteína

involucrada en múltiples funciones) estudiando su relación con los infartos de miocardio junto a investigadores de centros públicos (Peralta et al., 1985).

Se asociaron a la reconocida empresa de instrumental médico Metrolab para caracterizar, evaluar la actividad específica y purificar la proteína superóxido dismutasa (SOD) eritrocitaria (Malaspina et al., 1989).

Inclusive, incursionaron en desarrollos de salud animal investigando sobre métodos para la producción en escala de hormonas proteicas de fuente animal, de incidencia en el mejoramiento de la producción pecuaria.

3.2.1.5. Diseño y montaje del laboratorio

Durante la segunda fase se registran aprendizajes que no están vinculados específicamente con técnicas propias de la biología o la ingeniería genética, pero que sin embargo es fundamental reconocerlos para analizar la trayectoria socio-técnica de la firma. Dichos aprendizajes heterogéneos fueron importantes para la realización de actividades como la elaboración de un plan de negocios y el diseño de laboratorios.

En 1987 Bio Sidus solicitó un crédito al Banco de la Provincia de Buenos Aires (BPBA). En principio, para la elaboración del proyecto el grupo de profesionales de la firma desarrolló aprendizajes a partir de procesos de interacción permanente con técnicos (fundamentalmente contadores e ingenieros) del BPBA para el diseño del plan de negocios que exigía la entidad. En este sentido, el Director General afirma “hicimos como si fuera un proyecto para CONICET o la universidad, donde había que poner el ítem A, B, C, D...” (Entrevista a Alberto Díaz).

El crédito se utilizó para construir un laboratorio en Capital Federal. Los mayores impulsores de la idea fueron los integrantes del Laboratorio de Ingeniería Genética. Estos le plantearon repetidamente al Presidente de Sidus que la actividad principal de Bio Sidus era la investigación y el desarrollo, y por lo tanto, que el laboratorio necesitaba ubicarse en la Capital Federal, por la proximidad con las universidades, los centros de investigación como Campomar, las bibliotecas, las vías de transporte, los organismos de política de CyT y los organismos regulatorios.

La planta se comenzó a construir en 1987 en el barrio de Almagro.¹⁰⁰ Básicamente se diseñó teniendo en cuenta las áreas o divisiones internas que existían en

¹⁰⁰ El predio adquirido por la firma fue comprado a Bagó y estaba habilitado para que funcione un laboratorio farmacéutico. Esto permitió disminuir el plazo y los recursos necesarios para habilitarlo. Sin embargo, las instalaciones con que contaba el predio cuando Sidus lo adquirió eran reducidas.

el laboratorio de Bernal. Su construcción incluyó desde su concepción áreas para trabajar con técnicas de ingeniería genética. Pero no incluía ámbitos destinados a la producción de proteínas por ingeniería genética. Es decir, estaba planificado básicamente como un laboratorio de investigación y desarrollo, antes que de producción. El edificio contaba con 1.500 m² de laboratorio, más 500 m² de zonas generales. servicios, administración, auditorio y comedor.

Una vez obtenido el dinero del crédito, se desarrollaron procesos de aprendizaje a través de la interacción con proveedores, arquitectos e ingenieros de un estudio de arquitectura local y miembros de algunos institutos de investigación de ciencias biomédicas del CONICET sobre diseño y montaje de laboratorios de biotecnología y normas de bioseguridad. En la búsqueda de edificios que pudieran servir como modelo los profesionales de la firma visitaron por ejemplo la Fundación Campomar.

Fue importante en el diseño de la nueva planta el conocimiento adquirido por los profesionales sobre las áreas necesarias, requerimientos técnicos y de bioseguridad a través de su paso por los laboratorios de investigación donde habían trabajado, los cuales fueron tomados como modelos “pero multiplicandos por dos, por tres o por cuatro... se diseñó como un laboratorio universitario expandido” (Entrevista a Alberto Díaz). Además, realizaron consultas de publicaciones especializadas de la industria farmacéutica.

El personal de la firma adquirió aprendizajes a partir de la interacción con personal del organismo estatal regulador de la producción de medicamentos y se elaboraron reglas de bioseguridad *ad hoc* tratando de seguir normas internacionales como las del NIH. Es necesario aclarar que cuando comenzó en 1987 el diseño de la planta, no había en la Argentina experiencias de construcción de laboratorios de biotecnología similares. Tampoco existían en el país normas de calidad ni reglamentos de bioseguridad sobre el montaje de laboratorios de biotecnología para trabajar con bacterias y células modificadas genéticamente.

Finalmente, la planta la planta comenzó a funcionar en julio de 1988.

Resumiendo, la dinámica socio-cognitiva durante esta fase estuvo signada por el desarrollo de dos tecnologías, cultivo de células y recombinación de ADN. Cada una impulsada por un laboratorio distinto dentro de la firma. El Laboratorio de Producción de interferón utilizó el cultivo de células básicamente para producir interferón alfa. En cambio, la tecnología de recombinación de ADN utilizada por el Laboratorio de

Ingeniería Genética, si bien en principio se empleó también para la I+D de interferón alfa, posteriormente sirvió tanto para desarrollar otras proteínas como eritropoyetina o insulina, como así también para incursionar en el desarrollo de test de diagnóstico.

3.2.2. Organización

En las siguientes secciones se analizan los cambios y continuidades en el nivel organizacional de Bio Sidus durante la segunda fase.

En gran medida se mantuvo la estructura anterior. Sin embargo, hubo algunos cambios, como una mayor interacción con áreas de Sidus y la incorporación de nuevas áreas.

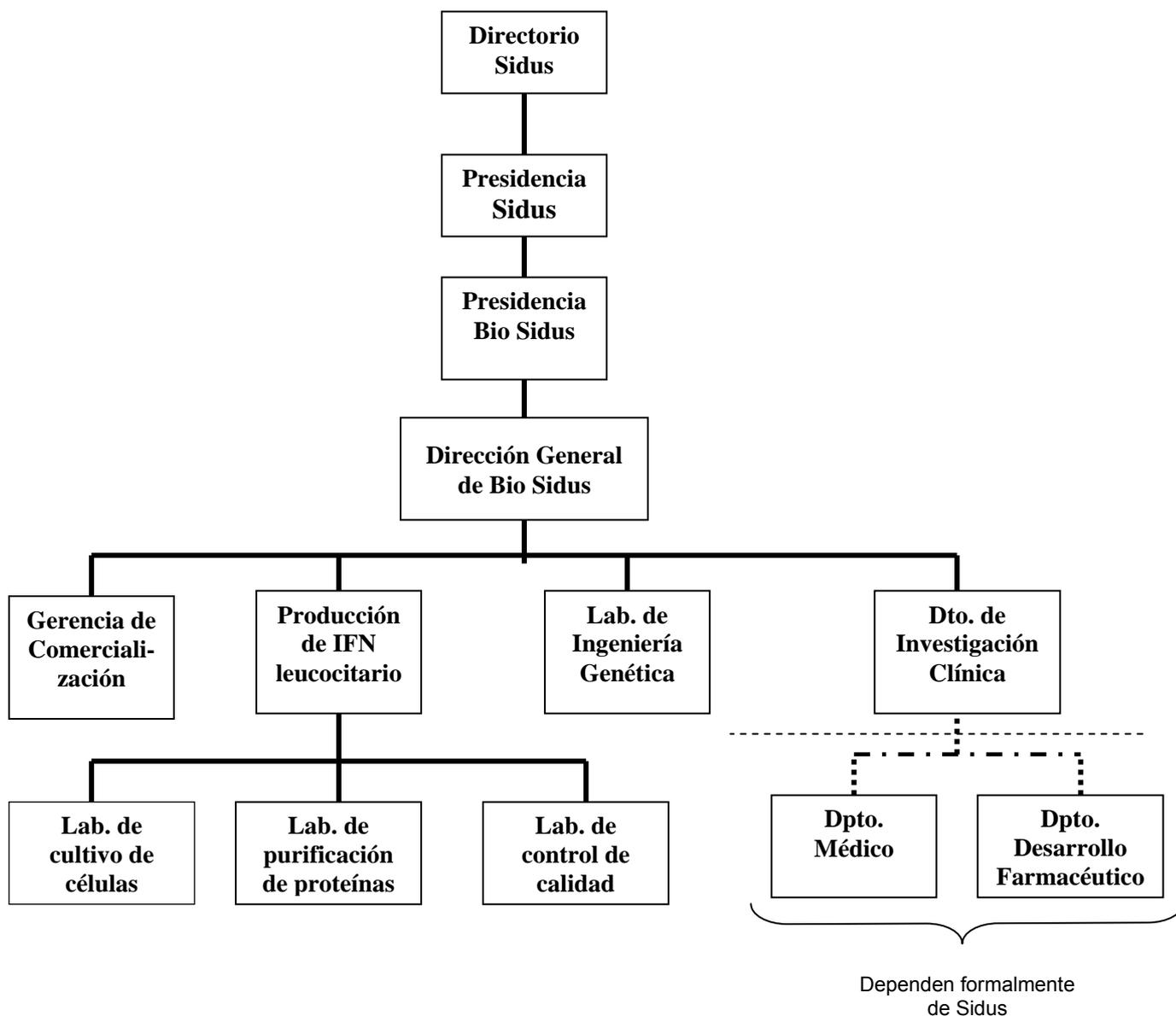
Con respecto al gerenciamiento, se destaca que al transformarse de área interna de Sidus a firma independiente, se logró una mayor independencia de la firma farmacéutica, situación que se profundizó a partir del traslado a Capital Federal.

En relación al personal, durante la década de 1980 aumentó la cantidad de profesionales y técnicos, tanto para trabajar en el Laboratorio de Ingeniería Genética como así también en el de Producción de Interferón Leucocitario.

3.2.2.1. Estructura Organizacional

En la figura N° 15 se presenta un organigrama de la firma hacia fines de la década de 1980.

Figura N° 15 - Organigrama hacia fines de la década de 1980



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

El Directorio de Bio Sidus estuvo conformado por miembros de la familia Argüelles. Cuando se constituyó el mismo, en 1984, tuvo como Presidente a Antonio Argüelles, como Vice-presidente a su hermano Miguel Argüelles y como uno de los Directores a Marcelo Argüelles. En 1985, ante el fallecimiento de Antonio, asumió la Presidencia Marcelo Argüelles.

La mayoría de las decisiones se tomaron como producto de la interacción y el diálogo permanente entre el Presidente de Bio Sidus y el Director General.

En gran medida se mantuvo la estructura anterior, con un Director General que tenía a su cargo dos grandes áreas. Cada una de ellas vinculadas a una tecnología de producción de interferón.

Por un lado, una gran área de Producción de Interferón a través de cultivo de leucocitos que fue creciendo en personal, tanto de profesionales como de técnicos. Por otro lado, un Laboratorio de Ingeniería Genética orientado fundamentalmente a desarrollar interferón alfa a partir de bacterias modificadas genéticamente.

El área de Producción de Interferón era dirigida por Marcelo Criscuolo. Incluía, al igual que en la fase anterior, un área de cultivo de células donde se realizaba el cultivo de leucocitos y la titulación del interferón, y un área de purificación de proteínas. Debido al aumento de la producción se agregó un Laboratorio de Control de Calidad del interferón.

En el Laboratorio de Ingeniería Genética se siguieron incorporando ex-investigadores de centros públicos especializados en el exterior en ingeniería genética. La dirección del laboratorio estaba a cargo de Jorge Zorzópulos, con el cual colaboró activamente Claudio Denoya hasta 1985, año en que se radicó en Estados Unidos. Se sumaron el Dr. Esteban Corley y el Dr. Mauricio Seigelchifer¹⁰¹.

Una de las novedades fue que a partir de 1986-1987 la Dirección de la firma Bio Sidus comenzó a tener una fuerte influencia sobre dos áreas que en la estructura formal dependían de Sidus, el Departamento Médico y el Departamento de Desarrollo Farmacéutico. Bio Sidus promovió el inicio de investigaciones de carácter clínico sobre aplicaciones de los principios activos que desarrollaba a través de su Departamento de Investigación Clínica –creado durante esta fase–. Aquellas dos áreas tuvieron una alta interacción con las dos firmas. Estaban integradas fundamentalmente por médicos con formación en centros públicos de investigación. El Director General de Bio Sidus fue

¹⁰¹ Mauricio Seigelchifer fue contratado por Bio Sidus en 1986 después de ser protagonista de un hecho que trascendió en los medios de prensa del país con el nombre “Caso Azul”. La firma francesa Transgene S.A. desarrolló una vacuna contra la rabia en base a un virus recombinante. La firma realizó un contrato para que el Instituto Wistar de Filadelfia (Estados Unidos) experimentara con la vacuna. Las pruebas fueron realizadas en el Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO) en la localidad de Azul (Provincia de Buenos Aires) durante el año de 1986. El experimento consistió en la introducción del virus en diez vacas. Mauricio Seigelchifer, investigador argentino becado en el Instituto Wistar denunció la ausencia de la notificación a las autoridades de salud pública y faltas sanitarias y éticas, por lo que fue despedido. A su regreso a la Argentina a partir de gestiones del Director General de Bio Sidus y de autoridades de CONICET, el investigador fue contratado por la firma. Cuando la noticia tomó estado público (incluso llegó a la primera plana del New York Times) el Ministerio de Salud y Acción Social creó en 1986 la Comisión Clínico-Epidemiológica para estudiar las consecuencias sobre las personas que habían estado en contacto con las vacas (por ejemplo ordeñadores) (<http://www.fcen.uba.ar/prensa/micro/1990/ms6.htm>).

introduciendo personal en el Departamento Médico de Sidus, por ejemplo Víctor Nahmod (IIM), Saúl Grinstein (Hospital de Niños) y Carlos Davidovich.

Es de presumir que la incorporación de ese tipo de personal con una importante trayectoria académica y su interacción creciente con empleados de ambas firmas contribuyó a la introducción de cambios a nivel organizacional y en líneas de desarrollo no solo de Bio Sidus, sino también de la farmacéutica Sidus. Los profesionales empleados aportaron una mayor rigurosidad en los ensayos clínicos, sugerencias de desarrollo de nuevos productos y más interacción con la comunidad médica local e internacional.

La interacción entre las firmas del grupo se extendió a otras áreas. Por ejemplo personal de Bio Sidus capacitó a visitantes médicos de Sidus sobre los diferentes usos de las técnicas de la ingeniería genética en la industria farmacéutica. Es posible que esas capacitaciones favorecieran el marketing del Grupo Sidus como un conjunto de empresas farmacéuticas que contaba con profesionales que elaboraban fármacos a partir del uso de las recientes técnicas de la ingeniería genética. Además, personal de Bio Sidus, como el Gerente de Comercialización, también prestaba algunos servicios y asesorías a Sidus.

Al igual que en la fase anterior, la firma siguió en gran medida dependiendo de Sidus, en el manejo de recursos humanos, administración, compras y aspectos financieros. Recién hacia el año 1.989, como resultado de las negociaciones para producir y comercializar eritropoyetina, Bio Sidus incorporó por primera vez un encargado administrativo que se ocupó de confeccionar una estructura de costos y cálculo de precios.

Como se puede ver en la Figura N° 15 también se sumó una Gerencia de Comercialización. Al parecer de Argüelles y algunos profesionales de Bio Sidus el mercado de biofármacos presentaba particularidades que lo diferenciaban del mercado farmacéutico de productos farmoquímicos. Había productos novedosos que competían con productos tradicionales o implicaban tratamientos para problemas sin indicación previa. Ante esta apreciación se decidió incorporar a un especialista en comercialización de biológicos. La persona elegida fue Marcelo Daelli, Lic. en Ciencias Biológicas (UBA) con experiencia en investigación y en comercio exterior. Después de realizar un trabajo para Sidus fue convocado por Marcelo Argüelles en 1987 para desempeñarse como Gerente Comercial de Bio Sidus. A partir de ese momento, se inició una estrategia de búsqueda de elaboración de nuevos productos y nuevos mercados del exterior.

3.2.2.2. Dirección, gerenciamiento y toma de decisiones

La definición de las decisiones tecnológicas estratégicas siguieron tomándose como resultado de intercambios y reuniones diarias entre el Director General y el Presidente de la firma.

El cambio de estatus de área interna de Sidus a una firma significó un mayor grado de autonomía y flexibilidad en su funcionamiento. Por ejemplo, las importaciones de instrumental, maquinarias e insumos se hicieron más ágiles al dejar de efectuarse a través de la firma farmacéutica.

Los fondos se siguieron administrando sin la existencia de un plan de negocios previo. No se hacían estudios de magnitud de mercado, riesgo y retorno de los productos que producían y de los que hacían desarrollos.

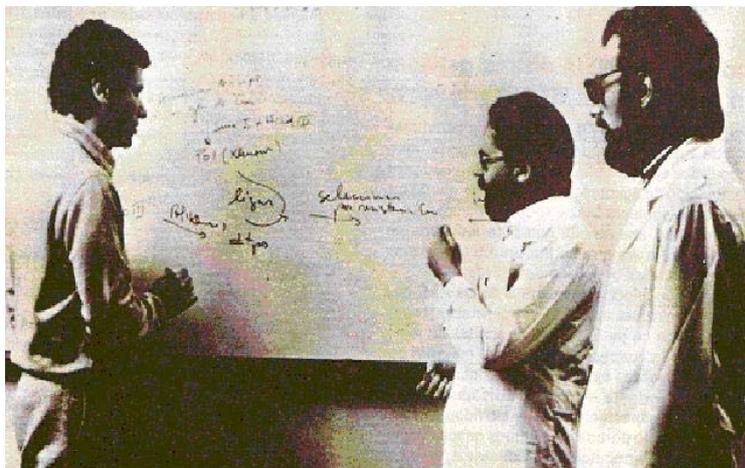
Sin embargo, a pesar de haber adquirido el estatus de empresa, el Director General de Bio Sidus siguió sin contar con información referida a contabilidad, gastos, ganancias, deudas y financiamiento. Estos aspectos eran de competencia casi exclusiva del grupo empresario. El Director General influía en la contratación de personal y en la compra de insumos, instrumental y maquinarias.

El Director General continuó centralizando la mayoría de las decisiones de la organización sobre una estructura organizacional con escasas definiciones de jerarquías e incumbencias formales. La gerencia durante la fase 2 se caracterizó por un liderazgo carismático, a partir de una configuración organizacional poco estructurada.

Los integrantes profesionales de la firma siguieron participando activamente de las diferentes decisiones sobre la agenda de líneas de investigación y desarrollo de productos, los métodos a adoptar, las estrategias para sortear problemas productivos y los vínculos con diferentes actores como científicos, políticos, empresarios y medios de comunicación.

Continuó existiendo un estilo deliberativo horizontal en la toma de decisiones. De manera frecuente se realizaban seminarios internos sobre diversos temas científicos y productivos y reuniones *ad-hoc* para la resolución de problemas tecno-productivos. El estilo de trabajo era de una interacción permanente entre todos los miembros y entre ellos y el Director General.

Figura N° 16 - Seminario Interno sobre Ingeniería Genética en Bio Sidus. Año 1986



Jorge Zorzóulos, Alberto Díaz y Marcelo Criscuolo
Fuente. Banco de la Provincia de Buenos Aires (1987a)

Finalmente se destaca que se produjeron básicamente dos tipos de conflictos. Por un lado, se fueron conformando dos grupos que impulsaban cada uno un método de producción de interferón y competían por imponerlo en la firma (Véase apartado 3.3.1.). Por otro lado, hasta 1988, cuando Bio Sidus se mudó a Capital Federal, se produjeron tensiones sobre el régimen de trabajo entre los integrantes de Bio Sidus y algunos empleados y gerentes (sobre todo de recursos humanos) de la planta farmacéutica de Sidus. Los integrantes de Bio Sidus demandaban.

- horarios flexibles,
- dedicación parcial para algunos profesionales,
- permisos para viajes a congresos y cursos en Argentina y el exterior,
- flexibilidad en la presentación personal (por ejemplo, el uso de barba).

Estos aspectos del régimen de trabajo en Bio Sidus contrastaban con las condiciones laborales más rígidas que imperaban en la firma farmacéutica. Por ejemplo, en la planta farmoquímica de producción de Sidus los empleados cumplían horarios fijos para poder coordinar el trabajo de las diferentes áreas y la consiguiente producción en serie de los fármacos. A partir de las diferentes modificaciones del régimen de trabajo que fueron obteniendo los empleados de Bio Sidus, parte del personal de Sidus llegó a considerar al “otro personal” como los “nenes mimados” de Sidus (Entrevista a Alberto Díaz y Marcelo Argüelles). Estas tensiones entre diferentes estilos de trabajo

entre una farmacéutica farmoquímica y una firma de biotecnología no escapan a lo sucedido en experiencias similares durante la década de 1980 en Estados Unidos y países de Europa (Kornberg, 2001 y Chandler, 2005).

3.2.2.3. Perfil, formación y dedicación del personal

Al independizarse Bio Sidus de la firma farmacéutica, proceso que se acentuó fundamentalmente a partir del traslado a la nueva planta, se incorporó más personal, sobre todo a fines de la década de 1980. En 1989 trabajaban en Bio Sidus 42 empleados (sin contabilizar los becarios), de los cuales el 35% eran profesionales (bioquímicos, biólogos, químicos, médicos). El otro 65% eran técnicos, operarios y personal administrativo.

Cuadro N° 9 - Cantidad de Profesionales en Bio Sidus. Año 1989

Químicos	3
Biólogos	4
Bioquímicos	6
Médicos	2
TOTAL	15

Fuente. Elaboración propia en base a Díaz, 1989

La mayoría del personal profesional que se había incorporado al Área de Biotecnología con una dedicación parcial, cuando se creó la firma pasó a tener una dedicación *full time*. Este fue el caso de Claudio Denoya, Jorge Zorzópulos y Marcelo Criscuolo.

Por lo general, el nuevo personal profesional contratado contaba con experiencia en investigación en centros públicos, pero carecía de antecedentes de trabajo en la industria biotecnológica. Esta debilidad se intentaba suplir a partir de la realización de seminarios internos en la firma y en algunos casos con el envío de personal al exterior para que participe de seminarios o congresos de la industria farmacéutica o biotecnológica.

Algunos de los profesionales habían recibido formación en el exterior y eran doctores. Esto favoreció el establecimiento de vínculos con centros de investigación públicos tanto de la Argentina como de otros países, lo cual sería de utilidad para el desarrollo de ciertos productos.

Cuadro N° 10 - Cantidad de personal no profesional en Bio Sidus. Año 1989

Técnicos especializados	8
Operarios	10
Técnicos de mantenimiento	3
Administrativos	6
TOTAL	27

Fuente. Elaboración propia en base a Díaz 1989

El personal técnico hasta 1987 no superaba las 6 personas, pero creció abruptamente entre 1988 y 1989 para abocarse a la producción de la EPO, por ejemplo en el área de control de calidad.

La selección de personal técnico presentaba algunas dificultades para la firma debido a la escasa presencia en el país de instituciones especializadas en su formación. Tal es así que en muchos casos se contrataban para desempeñarse como técnicos a estudiantes universitarios de química o biología.

Se contrataron técnicos para que realicen tareas vinculadas fundamentalmente a la producción para operación de equipos y procesos, supervisión de lavados y dozajes, cultivo de células, purificación de proteínas y mantenimiento.

Hacia fines de la década de 1980 se empleó personal para realizar tareas que antes efectuaba la firma farmacéutica, fundamentalmente a nivel organizativo, por ejemplo ingresó un administrador de recursos humanos.

Sobre el final de esta fase (1988) se encontraban trabajando en la firma 7 becarios de la UBA y CONICET y 3 de fundaciones (Fundación Sauberán). Algunos de los cuales pudieron realizar sus tesis doctorales sobre trabajos que desarrollaron en la firma¹⁰².

Los becarios trabajaban en varias líneas de investigación.

- desarrollo de técnicas de diagnóstico de enfermedades infecciosas (bacteriología y virología) utilizando el método de hibridación molecular,
- evolución de genes de interferón en ciertas especies animales,
- influencia de neurotransmisores en la respuesta inmune. acción sobre la producción de interferón gamma,
- desarrollo de anticuerpos monoclonales para dosaje de TSH,
- purificación de proteínas.

¹⁰² Por lo general efectuaron parte de su investigación en Bio Sidus y parte en la universidad. La dirección de sus investigaciones fue compartida, aunque con predominio de la empresa.

La mayoría estaban bajo la dirección de Zorzópulos, porque este había continuado su carrera como investigador científico. Siguiendo con la lógica de laboratorio universitario, los becarios que ingresaban a la empresa trabajaban sin trabas y con libre acceso a todos los espacios de la empresa. Tampoco se habían implementado normas de confidencialidad, lo cual era común hacia fines de la década de 1980 en firmas de biotecnología de países desarrollados (Kornberg, 2001).

3.2.2.4. Capacitación del personal

Se envió personal a capacitarse en centros de investigación de reconocido prestigio internacional especializados en ciencias biológicas.

En 1984 el bioquímico Denoya fue enviado por Bio Sidus a capacitarse primero al Instituto de Química de la Universidad de San Pablo (Brasil) y posteriormente al Departamento de Microbiología *The Public Health Research Institute* de la Ciudad de Nueva York (Estados Unidos) (CV Denoya). En ambos lugares profundizó sus conocimientos sobre técnicas de ingeniería genética.

En 1983 Criscuolo fue enviado al Instituto Curie de París para efectuar una pasantía de seis meses en el Departamento de Virología dirigido por el Dr. Ernesto Falcoff, para profundizar conocimientos sobre desarrollo y producción de interferón gamma. Posteriormente, en el año 1986, a partir de un acuerdo francoargentino para el desarrollo de la ciencia, fue invitado por el CTBio para una nueva pasantía en el tema Sistema 2-5A sintetasa que desarrolló en el Instituto de Inmunología de Luminy, Marsella, Francia, dirigido por el argentino Dr. Daniel Goldstein. (CV Marcelo Criscuolo).

Otros integrantes profesionales de Bio Sidus fueron enviados a capacitarse a Inglaterra y Suecia.

La capacitación del personal era promovida activamente por el Director General con dos intenciones. Primero, por la convicción que una estadía en un centro de investigación reconocido de un país desarrollado era una experiencia en si misma deseable para la firma. Segundo, porque dado que en el país no existían centros de investigación que estuvieran trabajando sobre interferón, la especialización en esa área era posible solo en el exterior.

En síntesis, se incorporaron nuevas áreas acorde al aumento del volumen de la producción de interferón leucocitario y a la incipiente producción de eritropoyetina, como. la Gerencia de Comercialización, el Departamento de Investigación Clínica y Laboratorio de Control de Calidad del interferón leucocitario.

Como se mencionó, aumentó significativamente la cantidad de personal en las dos grandes áreas que poseía la firma. Por un lado, el área de Producción de Interferón alfa a través de cultivo de células. Por otro lado, el Laboratorio de Ingeniería Genética, cuyo principal desarrollo era también interferón alfa, aunque se diversificó tanto a otras proteínas como a otro rubro, los test de diagnóstico molecular.

Bio Sidus siguió recibiendo servicios de la farmacéutica para actividades relacionadas a aspectos financieros, recursos humanos y administrativos. Dimensiones en las que Sidus contaba con una gran experiencia.

Los profesionales, por lo general con frondosos antecedentes a nivel académicos –varios en el exterior–, tenían una gran libertad para elegir líneas de investigación y desarrollo a seguir, sobre todo en el Laboratorio de Ingeniería Genética. Hasta fines de la década de 1980, las decisiones tecnológicas se tomaban después de varias deliberaciones entre los pares, con poca influencia de la Presidencia ejercida por el empresario.

3.2.3. Red tecno-económica

Es realmente llamativa tanto la cantidad de lazos que creó y mantuvo Bio Sidus, como la diversidad de entes y grupos con los que interactuó y logró enlazar.

A continuación se mencionan los principales hitos en este sentido y las preguntas que se intentarán responder a lo largo de esta sección.

- CONICET entre 1984 y 1988 realizó una serie de “Convenios de Vinculación Tecnológica” en el área de biotecnología entre alguno de sus institutos e investigadores y empresas. Bio Sidus participó del 18% de esos convenios. ¿Por qué fue la empresa más beneficiada por ese tipo de convenios?
- Zorzópulos y Díaz fueron designados en 1986 como los “representantes de la comunidad científico-tecnológica de nuestro país” para elaborar la primer publicación de divulgación del Programa Nacional de Biotecnología. ¿Cómo lograron esos dos integrantes de Bio Sidus participar de esa y otras actividades del Programa Nacional de Biotecnología?

- A mediados de la década de 1980 el Banco de la Provincia de Buenos Aires (BPBA) lanzó una publicación denominada “Testimonios”, “dedicada a poner de relieve la actividad que llevan a cabo empresas nacionales innovadoras”. Se publicaron unos pocos números. ¿Por qué Bio Sidus fue una de las firmas elegidas, junto a otras de reconocido prestigio como por ejemplo INVAP S. E.?
- Los integrantes de Bio Sidus entre 1983 y 1989 publicaron 60 artículos tanto en revistas científicas, como farmacéuticas y de interés general. ¿Cómo consiguieron persuadir a diferentes editores y evaluadores de revistas para publicar esa gran cantidad de trabajos?
- La firma multinacional Merck, cuando se fue del país en 1987, eligió a Sidus para licenciar sus productos. ¿Por qué prefirió al grupo Sidus y no a otros laboratorios del país más grandes, con más trayectoria o de mayor facturación?

En fin, las preguntas centrales que se intenta responder son. ¿Cómo hizo Bio Sidus para redefinir exitosamente los intereses de tantos actores heterogéneos? ¿Cómo fue posible que diversos actores no científicos como presidentes de bancos, editores de revistas farmacéuticas, funcionarios públicos y periodistas que usualmente no se ocupan de las tecnologías desarrolladas por las firmas argentinas manifiesten algún interés en las actividades de I+D y producción de Bio Sidus y participen de interacciones con la firma?

El punto de partida es que el interesamiento de estos diversos actores por Bio Sidus no es un hecho natural o casual. A priori no existía una razón para que ellos se sumen a la red de Bio Sidus. La hipótesis central es que aquello fue el resultado de diversas operaciones de traducción que llevaron a cabo tanto el grupo empresario como distintos grupos de empleados de la firma.

Este apartado se centra en la construcción por parte de Bio Sidus de la red de la industria de la biotecnología en la Argentina y de cómo logró constituirse en un punto de pasaje obligatorio de la misma durante la década de 1980.

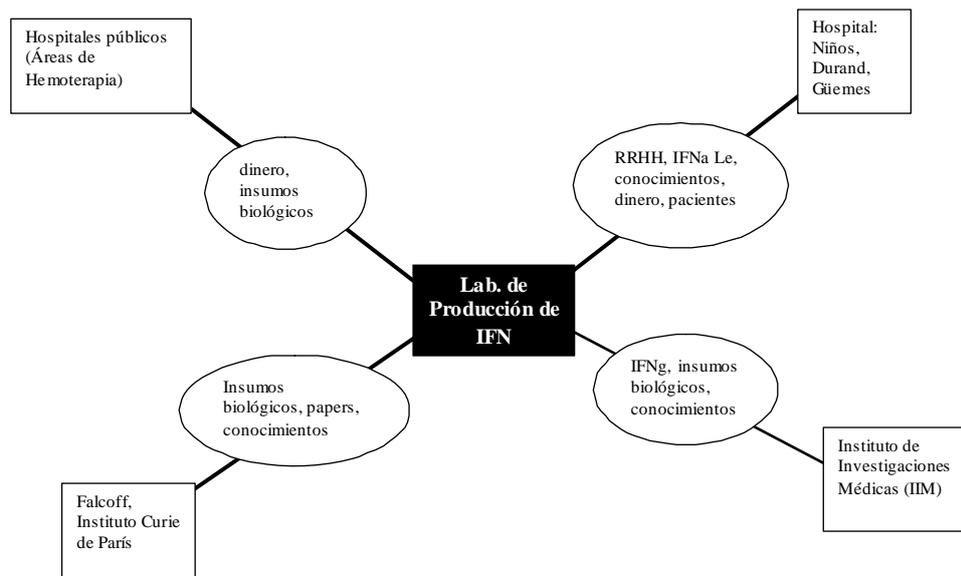
Esto lo operó a través de la traducción de diversos intereses, así integró a su red a actores heterogéneos como asociaciones científicas, firmas, organismos públicos de financiamiento y políticas de CyT e institutos públicos de I+D. Como resultado la firma logró alinear y coordinar la red en búsqueda de diferentes objetivos complementarios.

Para una mayor claridad expositiva de este apartado se lo divide en tres instancias que no son excluyentes, ni implican una sucesión temporal, pero que permiten estructurar el análisis en términos de redes tecno-económicas.

3.2.3.1. Redes promovidas por el Laboratorio de Producción de interferón a través de cultivo de células

Durante esta fase, los integrantes del Laboratorio de Producción de interferón buscaron mejorar la producción y comercialización de interferón, para eso, promovieron y establecieron interacciones con diversos actores. En la Figura N° 17 se presentan los actores enrolados con ese interés y los intermediarios que se pusieron en circulación.

Figura N° 17 - Redes promovidas por el Laboratorio de Producción de interferón a través de cultivo de células



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

Durante la segunda fase el Hospital de Clínicas de la UBA continuó proveyendo de leucocitos a Bio Sidus. A partir de dicha interacción desarrollaron en conjunto una técnica para extraer los leucocitos de la sangre. Luego la firma hizo contratos con otros centros públicos y privados de hemoterapia a los cuales le transfirió la técnica con el fin de aumentar la provisión de leucocitos. Además, como producto de la interacción con el

Hospital de Clínicas de la UBA se avanzó en la elaboración conjunta de proyectos de I+D) (Díaz, 1989).

Además, creció la relación con Ernesto Falcoff. Se formalizó un convenio que permitió que el investigador asesore a la firma en el desarrollo de interferón alfa y gamma. Incluso Falcoff en algunos casos facilitó material biológico que no existía en la Argentina.

También se realizó un convenio con el Laboratorio de Sustancias Vasoactivas del Instituto de IIM Lanari –donde se habían iniciado en la investigación dos ex-immunoquemia, Díaz y Criscuolo–. El objetivo era desarrollar interferón gamma y estudiar su regulación. El proyecto se desarrolló en el IIM y CONICET facilitó 2 becarios (Díaz, 1989).

Finalmente, el Laboratorio de Producción de Interferón en conjunto con el Departamento de Investigación Clínica integraron la red de Bio Sidus a una serie de centros de investigación, institutos y servicios de hospitales de la Argentina para realizar ensayos clínicos sobre los efectos del interferón leucocitario. Por ejemplo el Hospital de Niños (Servicio de Dermatología y Departamento de Virología), Hospital “Durand” (Unidad Inmunología y Servicio de Dermatología), Instituto de Investigaciones Médicas, Sanatorio “Güemes” (Servicio de Dermatología), Departamento de Ginecología de LALCEC (Córdoba) entre otros. Los investigadores de esas instituciones aportaban su conocimiento sobre la patología y los pacientes a tratar. Además, la mayoría, al contar con alguno/s de estos atributos. referentes en la patología en cuestión, pertenencia a las sociedades científicas de la especialidad, docentes universitarios y/o directores de los servicios de la especialidad, contribuían a legitimar el uso del interferón de Sidus-Bio Sidus en el ámbito del mercado farmacéutico local. Los investigadores externos participaban de los ensayos por la posibilidad de testear en el contexto local una droga relevante en el ámbito científico internacional, con una de las pocas empresas de biotecnología del sector salud del país.

En síntesis, con la producción y comercialización del interferón leucocitario Bio Sidus obtenía algún rédito económico y competía con un producto relativamente novedoso en el mercado local de los antivirales. Lograba interesar a algunos proveedores de leucocitos como los hospitales, a pacientes que sufrían infecciones de herpes virus y a médicos (especialmente dermatólogos y oculistas) que recetaban el IL. Sin embargo, esto no era suficiente para “subirse al tren de la biotecnología

moderna”¹⁰³, tal cual lo pretendían algunos de sus integrantes. En todo caso no era más que una experiencia privada interesante de producción de biológicos dentro de la industria farmacéutica. Por ejemplo, los médicos oncólogos podían creer que Bio Sidus nunca llegaría a producir interferón con la pureza suficiente para ingresar al mercado de los tratamientos contra el cáncer. Si varios integrantes de Bio Sidus querían construir una firma de biotecnología debían interesar a otros actores para poder lograr desarrollar, producir y comercializar proteínas vía recombinación de ADN.

3.2.3.2. Redes promovidas por el Laboratorio de Ingeniería Genética para I+D de proteínas recombinantes

En la segunda mitad de la década de 1980 no era clara qué relación podía haber entre un organismo como CONICET que fundamentalmente promovía la actividad científica y académica en universidades y centros de investigación públicos, y una empresa de capital nacional del sector farmacéutico interesada en vender medicamentos. Así definidos había poco en común y “el otro”, en principio, no despertaba ningún interés. Sin embargo, durante la segunda fase fue muy intensa la interacción entre Bio Sidus y CONICET. La relación con el organismo se inició a partir del trato informal y personal entre algunos profesionales de la firma, miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética como Díaz, Zorzópulos y Denoya –ex-becarios de CONICET– y directivos de CONICET, en particular con el Presidente del organismo Carlos Abeledo. Este incluso visitó el laboratorio de Bio Sidus en repetidas oportunidades. En 1984, como fruto de las ideas vincucionistas en política de CyT y, la demanda de una mayor relación entre la investigación científica y el medio social, el CONICET creó la Oficina de Transferencia de Tecnología (OTT), con el objetivo de transferir conocimientos desde los centros públicos de investigación a las firmas. La OTT estuvo coordinada por el investigador Dr. Juan M. Dellacha¹⁰⁴. Entre 1984-1988 CONICET firmó más de 200 convenios, donde el 50% se destinó a las áreas de química, petroquímica y farmoquímica y biotecnología (Abeledo, 1985). Bio Sidus en particular, obtuvo financiamiento y recursos humanos gestionados por la OTT.

¹⁰³ Los actores vinculados a la biotecnología suelen establecer una distinción entre “la biotecnología tradicional”, que incluye técnicas de bioprocesamiento, y la “biotecnología moderna”, como aquella que utiliza las técnicas de la ingeniería genética.

¹⁰⁴ Responsable de la Comisión Asesora de Desarrollo Tecnológico de CONICET.

A continuación se presenta un cuadro con un listado de los Convenios de Vinculación Tecnológica firmados entre CONICET y Bio Sidus durante la segunda fase.

Cuadro N° 11 - Listado de “Convenios de Vinculación Tecnológica” firmados entre CONICET y Bio Sidus. Años 1984-1988.

CONICET	Firma/Institución vinculada	Tema
Inst. de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IIBBA – Fundación Campomar– CONICET)	Biobrás - Bio Sidus	Desarrollo de Insulina recombinante
Dr. Poskus	Bio Sidus	Desarrollo de insulina recombinante
Dr. Mordoh (Inst. de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires –IIBB–Fundación Campomar – CONICET)	Bio Sidus	Interferón y oncología
Dr. Fainboin y Dr. Satz	Bio Sidus – IECSA	Desarrollo de Técnicas de Biología Molecular para la determinación de antígenos de histocompatibilidad, para desarrollar un diagnóstico en inmunogenética.
Dr. Frasch (Inst. de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires –IIBBA– Fundación Campomar– CONICET)	Bio Sidus	Diagnóstico en tripanosoma y toxoplasmosis

Fuente. Elaboración propia en base a Díaz, 1989 y Bercovich y Katz 1990.

A través de estos convenios la firma buscaba complementar actividades de I+D sobre desarrollo de proteínas recombinantes y diagnósticos con el aporte de reconocidos miembros de la carrera de investigador de CONICET. De esta manera, Bio Sidus conseguía tanto un ahorro de recursos económicos en la retribución de sueldos como extender sus redes en el ámbito científico. Esta relación con CONICET fue permanente y en ambos sentidos. Por ejemplo entre 1986 y 1987 Díaz fue miembro del Comité Asesor de Ingeniería y Tecnología del CONICET (CV Díaz). Es de presumir que CONICET ingresó en la red de Bio Sidus porque la nueva gestión que asumió la dirección del organismo en 1984 estaba interesada en mostrar que sus recursos humanos e institutos podían desarrollar interacciones útiles con el sector productivo. Y además, estaban en condiciones de desarrollar biofármacos y diagnósticos, a partir de las modernas técnicas de la biotecnología, en conjunto con empresas de capitales nacionales.

Durante esta fase Bio Sidus también sostuvo interacciones con centros públicos de I+D del exterior.

Realizó un convenio con el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB)¹⁰⁵ de Trieste, Italia, para capacitar a personal profesional de la firma en técnicas básicas de ingeniería genética como aislamiento de genes, diseño de vectores y expresión de proteínas. Además, en esta fase se estableció una continua interacción con el reconocido investigador argentino Francisco Baralle, el cual trabajaba en ese instituto. Su aporte fue fundamental en la provisión de información a través de comunicaciones, *papers* y de material biológico para avanzar en los desarrollos de proteínas recombinantes.

Integrantes del Laboratorio de Ingeniería Genética lograron enrolar también a investigadores especializados en biotecnología de Cuba. La relación se inició a partir de la invitación del científico Manuel Limonta (Centro de Investigaciones Biológicas, La Habana), uno de los impulsores de la producción de interferón en Cuba, para participar del Primer Congreso de Interferón en Cuba en 1984. La interacción se prolongó durante la década de 1980 a través de intercambios de conocimientos y comunicaciones en los reconocidos congresos que organizaba la red Sociedad Iberoamericana para Investigaciones sobre Interferón (SIII) con asiento en Cuba. Bio Sidus era la única empresa que la integraba, dado que el perfil de las instituciones participantes era instituto público especializado en ingeniería genética o biología (Actas I y II Seminario Cubano sobre Interferón y Revista Interferón y Biotecnología 1985, 1986 y 1987).

Las interacciones del Laboratorio de Ingeniería Genética para complementar actividades de I+D de proteínas, no se limitaban a los laboratorios públicos, sino que incluía otras firmas. En el año 1985 la empresa multinacional Eli Lilly (Estados Unidos), levantó su planta de producción de insulina de origen bovino radicada en la Argentina. Esto planteó una situación de peligro de desabastecimiento en el país para la población insulino-dependiente (75.000 personas), marco en el que surgieron varias propuestas de firmas interesadas por ocupar ese atractivo mercado (Bisang, et al., 1986 y Bramuglia y Godio, 2005). El grupo Sidus-Bio Sidus fue uno de los interesados.

En 1985 realizó un emprendimiento conjunto con la firma Bioquímica de Brasil S. A. (Biobras) con quien formó un *joint-venture* –las negociaciones se iniciaron en el

¹⁰⁵ El ICGEB fue fundado en 1983 como una organización intergubernamental bajo el auspicio de La Organización para el Desarrollo Industrial de las Naciones Unidas (ONIDO) con el objetivo de “extender los beneficios de la biotecnología a los países en vías de desarrollo”. El ICGEB facilita la participación de científicos de países en desarrollo en actividades de investigación relacionadas con la biotecnología y sus aplicaciones en esos países. Hasta el año 1990 su principal apoyo económico era proveniente de Italia y la India. Contaba con un presupuesto aproximado de 10.000.000 de dólares al año. Al centro estaban afiliados un conjunto amplio de institutos públicos de investigación.

marco del Centro Argentino Brasileño de Biotecnología (CABBIO)– (Véase Box N° 11). El convenio establecía a corto plazo que Biobras, la cual tenía una planta en Brasil que le permitía producir y comercializar insulina, comenzara a vender su producto en la Argentina a través de red de comercialización de Sidus. El acuerdo estipulaba que a mediano plazo ambas firmas comercializarían la insulina humana recombinante, que reemplazaría a la biológica. Bio Sidus desarrollaría el clon para fabricar insulina, además haría el proceso de purificación y producción galénica, mientras que Biobras aportaría su planta de fermentación para producirla (Balances de Bio Sidus 1985 y 1986). El proyecto preveía que una vez lograda cierta presencia en el mercado argentino y brasilero se buscaría exportar la producción a otros países (Entrevista a Marcelo Argüelles)¹⁰⁶. Pero finalmente Laboratorios Beta S. A. y Sintyal con apoyo de la Secretaría de Ciencia y Técnica logró comenzar a producir en 1987 insulina porcina y bovina, liderando así el producto BetaSint el mercado Argentino (Bramuglia y Godio, 2005).

Para resumir, a partir de los intentos que se hicieron en el Laboratorio de Ingeniería Genética de Bio Sidus para que una bacteria exprese interferón, o células eritropoyetina, la firma logró despertar el interés de otros actores. Por ejemplo médicos oncólogos, gestores de áreas de transferencia de tecnología de CONICET, investigadores de la red Sociedad Iberoamericana para Investigaciones sobre Interferón (SIII), y un centro de investigación financiado por la ONUDI, entre otros actores. Si el médico oncólogo quería probar la efectividad del interferón en sus pacientes debía pasar por Bio Sidus, incluso para detectar qué tipo de papilloma virus lo afectaba; si los gestores de la Oficina de Transferencia de Tecnología de CONICET querían presentar un balance de gestión donde figuraran colaborando con una empresa de biotecnología que hacía I+D en un área de interés social como la salud, debían acudir a Bio Sidus; si la red SIII quería integrar un laboratorio de producción de interferón radicado en Argentina debía pasar por Bio Sidus. En fin, Bio Sidus a través de las actividades –tanto internas como externas a la firma– desarrolladas por los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética se transformó en un punto de pasaje obligatorio de la red de producción de biofármacos en Argentina.

¹⁰⁶ En este marco realizaron varios viajes a la planta a Biobras tanto personal profesional como el Presidente de Bio Sidus y tuvieron entrevistas con el reconocido Dr. en Bioquímica Marcos Mares Guías, uno de los creadores de la empresa brasileña.

Pero sin embargo, si se quería producir y comercializar proteínas recombinantes se necesitaban más recursos económicos, para lo cual era útil enrolar a actores financieros. Pero fundamentalmente, en el intento de los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética de imponerse sobre los del Laboratorio de Producción de Interferón a través de cultivo de células, decidieron buscar aliados no solo científicos sino también en el ámbito de las políticas de promoción de la biotecnología. En este sentido trabajaron en la construcción de la viabilidad “política” de la producción y comercialización de productos biotecnológicos en el sector salud.

3.2.3.3. Construcción de la viabilidad “política” de la producción y comercialización de productos biotecnológicos

Los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética se plantearon la difícil tarea de construir un mercado local que no existía, el de proteínas de origen biotecnológico. Para ello se relacionaron tanto con actores económicos como del ámbito de las políticas de ciencia y tecnología.

Parte del grupo del Laboratorio de Ingeniería Genética, en especial Díaz¹⁰⁷ y Zorzópulos, participaron activamente de iniciativas que promovían la discusión sobre políticas públicas de promoción de la biotecnología en la Argentina (Véase Box N° 11).

Ambos fueron miembros de la Asociación Argentina para el Desarrollo Tecnológico (ADEST), presidida en los inicios de la década de 1980 por Jorge Sábato¹⁰⁸. Las actividades de ADEST se orientaban a la elaboración de propuestas de políticas de desarrollo económico-tecnológico, organización de foros, producción y análisis de información sobre actividades científicas, tecnológicas y productivas, y diagnósticos y evaluación de políticas tecnológicas (Informe ADEST, 1983). Esta institución fue muy activa en la primera mitad de la década de 1980 organizando foros y reuniones sobre la aplicación industrial de la biotecnología tanto en la agricultura como en el ámbito de la salud. Díaz y Zorzópulos participaron de la organización de los

¹⁰⁷ Díaz a partir de los contactos que desarrolló a partir de su formación en Francia, participó también de diversos eventos que impulsaban la cooperación entre Argentina y Francia para fomentar el desarrollo de sus industrias de biotecnología. En 1986 fue integrante de una misión a Francia de expertos en nuevas tecnologías, con el objetivo de estudiar la posibilidad de proyectos conjuntos entre organismos franceses y argentinos. Además, participó de la misión a Francia en representación de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Nación (SECYT) para la organización del Encuentro Franco - Argentino de Biotecnología en 1986 donde participaron empresarios y funcionarios de ambos países (CV Díaz Alberto).

¹⁰⁸ Jorge Sábato presentó a Díaz a la revista Informe Industrial (cuyo consejo editorial estaba integrado entre otros por el reconocido economista Hugo Nochteff), donde publicó tres artículos sobre la importancia estratégica para el país de la industria biotecnológica.

siguientes eventos de ADEST. en 1983, del “Primer Simposio Nacional en Biotecnología” y en 1984 del “Seminario sobre biotecnología en agricultura”. En esos foros los profesionales de Bio Sidus resaltaban la utilización de las modernas técnicas de la ingeniería genética en la planta (ADEST, 1983 y CV Díaz)¹⁰⁹.

En esos encuentros también intervinieron activamente reconocidas personalidades del ámbito de la ciencia y la tecnología, como por ejemplo el abogado Carlos Correa (especializado en la relación entre propiedad intelectual y desarrollo económico), el economista Jorge Katz (especializado en el sector farmacéutico), Jorge Yanovsky (Director de Polychaco S. A.), Alberto Marcipar (Director de investigaciones de Polychaco S. A.), José La Torre (Director del CEVAN) y Manuel Sadosky (Secretario de Estado en Ciencia y Tecnología), entre otros. En ese marco Díaz y Zorzópulos –junto con Yanovsky de Polychacho– se constituyeron en referentes no solo de la aplicación de la biotecnología a la salud humana, sino también de su potencialidad en la industria nacional.

En el ámbito de ADEST, Díaz y Zorzópulos entablaron una relación con Manuel Sadosky, lo cual facilitó la participación de aquellos a partir de 1982 en la elaboración de políticas de biotecnología en Argentina. Primero como asesores científicos entre 1982-1983 de las reuniones organizadas por la Unión Cívica Radical (UCR) en CONICET y la Subsecretaría de Ciencia y Técnica (SUBCYT) para buscar promover la biotecnología en el país. En 1984 integraron la primera Comisión Nacional de Biotecnología de la Secretaría de Ciencia y Técnica. Posteriormente fueron dos de los diez miembros del Comité Asesor del Programa Nacional de Biotecnología (PNB)¹¹⁰, donde presidían dos de las tres sub-comisiones. Zorzópulos la de “Reestructuración del Programa Nacional” y Díaz la de “Relaciones con el Aparato Productivo” (SECyT, 1985) (Véase el Box N° 11).

Box N° 11

Políticas públicas de Biotecnología en la Argentina durante la década de 1980

Hacia fines de la década de 1970 se registraron las primeras manifestaciones públicas de investigadores académicos solicitando la creación de políticas de promoción de la biotecnología y de sus disciplinas afines. Este esfuerzo se veía impulsado por las acciones de organismos internacionales tendientes a promover la biotecnología en países de desarrollo intermedio, como por ejemplo la *United Nations Industrial Development Organization* (UNIDO). A inicios de la década de 1980 comienzan a organizarse reuniones en CONICET y la

¹⁰⁹ Señalaban. “El aporte más novedoso [de la empresa] es el empleo de *escherichia coli* para la producción de un tipo de interferón -2a- que comenzará a elaborarse a escala piloto en los próximos meses” (Díaz y Zorzópulos, 1983a).

¹¹⁰ Compartían ese espacio por ejemplo con ex-asesores de Bio Sidus como José La Torre, quien ocupó el cargo de Secretario Ejecutivo del PNB.

Subsecretaría de Ciencia y Técnica (SUBCYT) en las que participaron biólogos moleculares, microbiólogos y virólogos con el objeto de orientar la ciencia argentina hacia la biotecnología moderna.

En 1982 la SUBCYT elaboró el primer Programa Nacional de Biotecnología (PNB). El eje del programa en su primer año de funcionamiento apuntaba a la creación de un gran centro de investigación que contuviera todas las investigaciones sobre biotecnología. La propuesta de localización en un sólo lugar de toda la actividad (el lugar sugerido era el INTA Castelar) generó tensiones entre los científicos.

A partir de 1983 con la asunción del gobierno democrático se confirmó la vigencia del PNB, pero con algunas redefiniciones, sobre todo organizacionales. Se operó un recambio generacional en el grupo de investigadores que influían en las decisiones y se abrió hacia una mayor dispersión institucional (se abandonó el proyecto de creación del Centro Nacional), estos cambios se vieron reflejados en la composición de los integrantes de las comisiones.

Para el PNB la biotecnología era concebida como una herramienta fundamental para el desarrollo del país. "La Biotecnología... se ha convertido ya en uno de los pilares políticos y económicos más fundamentales para el progreso de los países. No es exagerado afirmar que aquellos países cuya clase dirigente desconoce o subestima la importancia y trascendencia de la Biotecnología quedarán relegados en su desarrollo, ya que no podrán implementarse adecuadamente las políticas elaboradas por los científicos y tecnólogos para adaptar y desarrollar tareas científicas y tecnológicas que permitan mantener la independencia económica comparable con los países desarrollados" (SECyT, 1985. 5).

Vaccarezza y Zabala (2002) resaltan que el PNB se valió de dos instrumentos de gestión: el concurso abierto de proyectos y el subsidio directo en base a decisiones de política. Los autores señalan el particular dinamismo que mostró el PNB durante este período a partir de diferentes actividades tendientes en su mayoría a generar interacciones entre los investigadores como organización de reuniones, cursos, encuentros, seminarios, visitas de científicos extranjeros, otorgamiento de becas, lo cual facilitó capacitaciones en el exterior y algunos proyectos binacionales. En este sentido se considera que el principal logro en cuanto a visibilidad fue la implementación en 1987 conjuntamente con Brasil del Centro Argentino Brasileño de Biotecnología (CABBIO). EL CABBIO fue un organismo binacional creado en 1987 y financiado -en partes iguales- por ambos gobiernos. Estuvo destinado a financiar proyectos conjuntos tanto públicos como privados. Además fue la primera experiencia de proyectos que implicaban la participación de laboratorios públicos y empresas que se comprometían a invertir. El proyecto CABBIO estuvo incluido en el marco de las negociaciones del MERCOSUR y se justificó su creación por "la importancia estratégica de la investigación científico-tecnológica en el área de biotecnología" (Argentina Tecnológica, 1987a). Su primer Director fue el investigador argentino Dr. Juan M. Dellacha. Entre los temas priorizados por el CABBIO en el ámbito de la salud se destacan: vacuna triple, reactivos de diagnóstico, vacunas para hepatitis B, antibióticos por fermentación, anticuerpos monoclonales, sondas moleculares, *scaling up* de procesos de purificación de proteínas y de anticuerpos monoclonales.

El PNB se constituyó en un programa con alto grado de participación y orientado. Este último aspecto es significativo, dado que el principal promotor de la investigación científica del país, CONICET, tuvo una tradición de no intervención en los objetos temáticos de los científicos. Vaccarezza y Zabala hacen el siguiente balance del PNB durante la década de 1980. i) Si bien impulsó laboratorios que actualmente son prestigiosos y a través de concursos públicos posibilitó el aumento de los recursos de investigación de científicos reconocidos, no logró romper con el *laissez faire* de la tradición científica argentina. Se beneficiaron grupos de investigación en biología molecular orientados hacia conocimientos básicos de interés en ámbitos internacionales antes que por necesidades de aplicación y producción industrial local, mermando así la generación de capacidades en biotecnología orientada a la producción. ii) La red de laboratorios no pudo generar una masa crítica de proyectos conjuntos, sino proyectos atomizados. iii) El PNB no logró una masa importante de proyectos productivos que llegaran al mercado. Esto sucedió en gran parte porque "el Programa fue concebido en el marco de una orientación 'ofertista' de la política científica y tecnológica, según la cual bastaría asegurar la magnitud y calidad de la oferta de conocimientos para que sus naturales usuarios (empresarios, productores, gobiernos) los absorbieran y emplearan en sus procesos productivos...el aislamiento relativo a las restantes instancias y líneas de política del Estado (en particular la política industrial y agropecuaria), soslayó la posibilidad de construir su política con una perspectiva más interactiva con la producción" (Vaccarezza y Zabala, 2002. 51-52). Sin embargo, el programa pudo integrar entre sus miembros a empresarios y funcionarios. Por

ejemplo ARGENTEC, una red de bancos oficiales que financiaba proyectos de innovación tecnológica y la Gerencia “Jorge Sábató” del Banco de la Provincia de Buenos Aires, que participaron de diversas actividades orientadas a la interacción entre empresarios e investigadores.

El presupuesto del PNB fue aumentando año a año y recién en el período 1987 ascendió a medio millón de dólares. En ese año se constituyó en el programa con mayor presupuesto de la SECyT. En 1989 con el cambio de gobierno se inicia una nueva etapa en el PNB.

En ese carácter, se desempeñaron en varias actividades promovidas por el PNB. Por ejemplo como autores de una de las pocas publicaciones del PNB durante esa década. “Biotecnología Moderna. una oportunidad para Argentina”, editada en 1986.

Figura N° 18 - Portada de la publicación. “Biotecnología Moderna. una oportunidad para Argentina”



Fuente. Díaz A. y Zorzópulos J. (1986). “Biotecnología Moderna. una oportunidad para Argentina”, SECyT, Buenos Aires.

La publicación afirmaba estar destinada a “abrir un canal de difusión y discusión en temas de política científico-tecnológica en el área, actuando como puente de intercomunicación en el ámbito científico, entre este y la comunidad empresaria y con otros sectores interesados” (Díaz y Zorzópulos, 1986. 1)¹¹¹.

¹¹¹ Díaz y Zorzópulos durante este período escribieron artículos que tenían un objetivo explícito similar en la revista Informe Industrial “La biotecnología y la industria” (N° 66, Junio 1983b) y “El potencial de la biotecnología” (N° 67, Julio 1983c). En estos artículos hacen una presentación de “la revolución biológica actual” que se vive a nivel internacional y de las aplicaciones de la biotecnología en la industria. Posteriormente realizan un repaso de los grupos de investigación e institutos que trabajan en “biología de

En el texto, los autores hacen una presentación de las tecnologías de “mayor impacto” de la “bioindustria”. ADN recombinante, anticuerpos monoclonales y tecnologías de bioprocesos (fermentación y purificación de biomoléculas). Seguidamente, analizan los sectores productivos que podrían verse afectados positivamente por su introducción. salud (fármacos como insulina, interferones, linfoquinas; vacunas y antibióticos, diagnósticos y salud animal), agricultura y alimentación. Finalmente, hacían unas recomendaciones de estrategias de políticas de CyT para desarrollar emprendimientos de biotecnología. Las sugerencias tenían en principio dos raíces. Por un lado, su propia experiencia de investigadores en la industria¹¹². Por otro lado, seguían propuestas de políticas de CyT del tecnólogo Jorge Sábato. Parafraseando su concepción sobre las “fábricas de tecnología” señalan.

la experiencia indica que un grupo de investigadores que comprenda cabalmente los principios tecnológicos aplicados a los procesos será capaz de adaptarlos a nuestras condiciones y limitaciones y de darles continuidad en el tiempo mediante su continua modernización. Este grupo de investigadores y la infraestructura básica necesaria para desarrollar proyectos constituye una ‘Fábrica de Biotecnología’.... (Díaz y Zorzópulos, 1986. 19)

Se puede afirmar entonces que ciertos elementos de la propuesta de Jorge Sábato de estímulo de la actividad científica y tecnológica orientaron las prácticas y discursos de algunos profesionales del Laboratorio de Ingeniería Genética. Se recuerda que Jorge Sábato en 1972 se preguntaba cuál era el modo más adecuado de organización de un laboratorio para que América latina logre superar la “dependencia tecnológica” de los países centrales. Planteaba dos alternativas. *¿Laboratorios de investigación o fábricas de tecnología?* Según el autor esta última forma de generación, producción y organización del conocimiento era la que permitiría tener “mayor impacto” en el contexto local para lograr así la ansiada “autosuficiencia tecnológica”. A diferencia de un típico laboratorio público que realiza sólo actividades de investigación, la “Fábrica de Tecnología” tenía como propósito procesar conocimientos a fin de producir y comercializar tecnología (Sábato, 1972). La misma debería incluir. capacidades para

base” en el país. Finalmente, citan al tecnólogo Jorge Sábato para hacer algunas sugerencias a científicos, empresarios y funcionarios públicos con el fin de “conectar a los biólogos básicos con la industria” en la ejecución de proyectos a mediano y largo plazo, algo fundamental para lograr “un proyecto biotecnológico para el país”.

¹¹² Señalaban. “hemos agregado una serie de propuestas basadas en nuestra experiencia de cinco años en la industria” (Díaz y Zorzópulos, 1986. 3)

estudiar los proyectos; conocimiento económico del mercado, legal y financiero; servicios de control de calidad, y realización de estudios de mercado¹¹³.

La participación de Díaz y Zorzópulos en el PNB llevó a incluir a Bio Sidus en las actividades del programa. En 1986 el PNB auspició el “Seminario sobre Panorama Actual de la Ingeniería Genética en la Argentina” que fue organizado por el Banco Provincia de Buenos Aires y Bio Sidus. El mismo contó con la asistencia de representantes de laboratorios privados, centros públicos de investigación sobre biología molecular y organismos estatales de política y gestión de ciencia y tecnología (SECyT, 1987).

Las propuestas sostenidas en el marco del PNB también las reproducían en diferentes foros de interés para empresarios, académicos y *policy makers* de CyT. Como la presentación. “Empresas innovadoras en biotecnología” realizada por Díaz y Daelli en el Seminario Latinoamericano de Gestión Tecnológica para la Modernización Tecnológica (ALTEC) –realizado en Bs. As. en 1989 por la UBA y el INTI– y la presentación “Bio Sidus. Posibilidad a imitar”, hecha por Díaz en el “Primer Taller Regional sobre Vinculación de la Universidad con el Sector Productivo” –organizado en Córdoba en 1988 por CONICET, la Universidad Nacional de Córdoba y el Centro de Investigaciones para el Desarrollo de Canadá–.

Los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética participaron también activamente de diferentes actividades de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Por ejemplo, organizaron en 1985 un “Simposio sobre Biología Molecular y Vacunación” y en 1987 un “Simposio sobre Biología Molecular en Medicina” en las tradicionales Reuniones Científicas de la SAIC (CV Díaz). Además presentaron varios trabajos científicos en las reuniones anuales de la institución.

Argüelles, Díaz y Zorzópulos fueron artífices también de la conformación del CABBIO, en su carácter de representantes de Bio Sidus y del Foro Argentino de Biotecnología (FAB). Incluso, participaron activamente de sus antecedentes, el Encuentro Argentino-Brasileño en Biotecnología (Foz Iguazú, Brasil, 1985)¹¹⁴ y el Foro Empresario Biotecnológico Argentino-Brasileño (Buenos Aires, 1986) junto a empresarios y funcionarios de ambos países.¹¹⁵

¹¹³ Estos son los elementos que operacionaliza Azulay (1974) –desde la Fundación Bariloche– para crear una “Empresa de Tecnología”.

¹¹⁴ El evento fue organizado por el PNB y Secretaría de Biotecnología de Brasil (SECYT, 1987. 22).

¹¹⁵ El evento fue organizado por la SECYT, Subsecretaría de Cooperación Internacional del Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto, FAB, y la Secretaría de Biotecnología de Brasil (SECYT, 1987. 22).

A partir de la gran intervención de Díaz y Zorzópulos en diversos ámbitos de promoción de la biotecnología, Bio Sidus pudo acceder a utilizar prácticamente todos los instrumentos de financiamiento de I+D para emprendimientos empresariales en biotecnología que estaban disponibles en el país durante la década de 1980. Así fue una de las pocas firmas argentinas que consiguió obtener algunos subsidios de CABBIO, fundamentalmente para financiar el escalado de drogas, en especial recombinantes.¹¹⁶

Otro de los actores importantes que logró enrolar el Laboratorio de Ingeniería Genética fue al Banco de la Provincia de Buenos Aires (BPBA) y lo que se llamó la “Gerencia de Desarrollo y Tecnología” o “Área Jorge Sábato” perteneciente al mismo (Argentina Tecnológica 1987b). Durante la Presidencia de Aldo Ferrer del BPBA entre los años 1983-1987, el banco orientó algunas de sus políticas con el fin de convertirse “en un agente promotor de la tecnología y del desarrollo del empresario innovador” (BPBA, 1987b. 24). Este objetivo se operacionalizó fundamentalmente a través del Área Jorge Sábato, la cual incluía una línea de crédito para pequeñas y medianas empresas “que promuevan el crecimiento del conocimiento tecnológico existente en el país” (BPBA, 1987b. 24); la realización de foros y encuentros entre empresarios, tecnólogos, científicos, y especialistas en regulaciones; cooperación interinstitucional (con CIC, CONICET, INTI, INTA, CITEFA, ADEST, FAB) y la edición de publicaciones periódicas como la revista “Argentina Tecnológica” y la “Serie Testimonios”.

¹¹⁶ Los proyectos financiados por CABBIO fueron . i) “Purificación de proteínas en escala”, proyecto en conjunto con el Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA); ii) “Purificación de interferón humano gamma natural y recombinante para uso en terapia humana” y iii) “Scaling-Up de la purificación del Interferón Gamma Humano Recombinante”. En cooperación con la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) y la empresa BIOBRAS (Brasil).

Figura N° 19 - Publicidades del Banco de la Provincia de Buenos Aires



Fuente. Argentina Tecnológica (1987b)

Como se mencionó anteriormente, Díaz y Zorzópulos tenían inquietudes sobre temas vinculados al rol estratégico de la biotecnología en el desarrollo nacional. Orientados por estas preocupaciones se pusieron en contacto con el economista Aldo Ferrer. En este marco de fluida relación, en septiembre de 1985 Bio Sidus presentó un proyecto en el Área Jorge Sabato. Cabe destacar que la biotecnología era una de las áreas prioritarias de promoción tanto para el BPBA (los préstamos otorgados por el Banco a empresas de biotecnología ascendieron durante la gerencia de Ferrer al 13%) (BPBA, 1987b) como para la gestión en general del alfonsinismo¹¹⁷. El crédito fue

¹¹⁷ Una de las ideas rectoras era que la Argentina contaba con una buena formación de recursos humanos en ciencias biológicas y que la inversión necesaria para hacer desarrollos y productos biotecnológicos no era alta. Por lo tanto, siguiendo un modelo lineal se creía que la Argentina estaba en condiciones de "subirse al tren de la biotecnología" dado que al inicio de la década de 1980 la distancia con la "frontera" no era grande en esa industria. Por lo tanto, se sugería invertir en ese sector. Esta representación de las posibilidades para el desarrollo de la industria biotecnológica en la Argentina permeó además el discurso justificatorio de la inversión estatal en la promoción de la biotecnología.

aprobado en noviembre de 1986 y ascendía a 600.000 dólares¹¹⁸. El objetivo del financiamiento –como se mencionó anteriormente– fue la construcción de un laboratorio en Capital Federal y adquisición de equipamiento. De las gestiones participaron activamente el Director General, los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética y el Presidente de la firma, junto con un contador de Sidus. El proyecto presentado al BPBA incluía el trabajo sobre tres ejes. producción masiva de interferón leucocitario, desarrollo y producción masiva de interferón recombinante y desarrollo y producción de insulina recombinante (Balance de Bio Sidus, 1986).

A partir de esta interacción Bio Sidus no solo obtenía beneficios económicos del BPBA sino también a nivel simbólico. En 1987 recibió el premio a la “Innovación en Biotecnología” del BPBA que tuvo como jurado al Nobel Dr. Luis Federico Leloir por "Desarrollo por técnicas de Ingeniería Genética de clones bacterianos productores de Interferón Humano recombinante y de un método para la detección y tipificación de variantes del Virus del Papilloma Humano".

Además, en la revista *Argentina Tecnológica*¹¹⁹ (editada por el BPBA) se publicaron algunas notas referidas a Bio Sidus-Sidus. En el primer número de la revista, en 1986, se publicó una entrevista a Marcelo Argüelles titulada. “Bio Sidus, Empresa Argentina en la Industria del siglo XXI”. En la misma Argüelles comenta cómo se creó el área de Investigación y Desarrollo en Biotecnología de Sidus, una empresa “auténticamente nacional [...] con una historia de cuarenta y cinco años en la actividad”. Bio Sidus se conformó por “un conjunto de jóvenes científicos” que trabajando desde el “Departamento de Genética Molecular” lograron obtener el clonado del gen interferón. En la nota Argüelles comenta los avances en los desarrollos de interferón e insulina a través de ADN recombinante y de diagnósticos a través anticuerpos monoclonales y sondas de ADN. El Presidente del grupo resalta. “Esto no lo hace nadie del Río Grande hacia abajo, no existe un equipo privado en biotecnología

¹¹⁸ El crédito no es efectivizado en su totalidad por lo que la firma decidió completar el faltante de la inversión para concretar la construcción del laboratorio, la suma aportada fue de 40.000 dólares. A nivel financiero si bien ayudó presentó algunas dificultades. El sistema consistía en que la firma compraba, posteriormente el Banco enviaba un inspector y aproximadamente a los 60 días se le devolvía la plata a la firma. Pero en un período inflacionario (1986-1987) esta modalidad de crédito era problemática en términos de rentabilidad, dado que la moneda se había devaluado aproximadamente entre un 30% y 40% en ese lapso de tiempo.

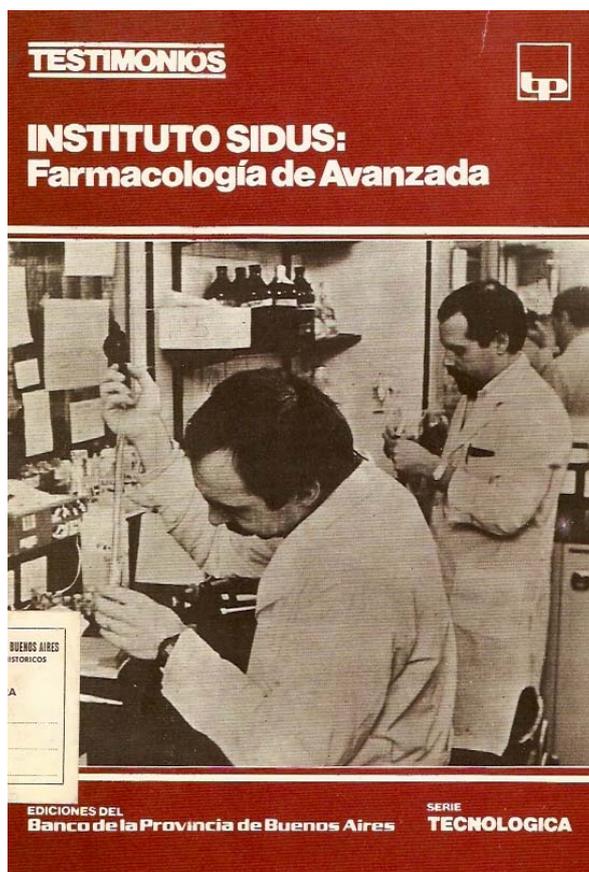
¹¹⁹ El Consejo Honorario de la publicación estaba constituido por personalidades de instituciones reconocidas del ámbito científico y tecnológico. Luis F. Leloir (Presidente de ARGENTEC), Manuel Sadosky (Secretario de Ciencia y Técnica), Carlos Abeledo (Presidente de CONICET), Emma Ferreira (Presidenta de la CNEA), Angel Plastino (Presidente de la CIC), Carlos López Saubidet (Presidente del INTA), Enrique Martínez (Presidente del INTI), Aldo Ferrer (Presidente del BPBA), entre otros.

de esta naturaleza” (Argentina Tecnológica, 1986a, p. 23). El empresario presenta a Bio Sidus como la simbiosis entre las posturas de los científicos y empresarios. La nota cierra con un comentario optimista señalando que empresas como Bio Sidus pueden ser “la base de la industria del siglo XXI en nuestro país... un campo casi inexistente en América Latina” (Argentina Tecnológica, 1986a. 24).

La historia y presente de la firma también fue incluida, junto a otras pocas “empresas nacionales innovadoras” en la Serie Testimonios (editada también por el BPBA) que tenía como objetivo difundir “la historia, acción actual y proyección futura de empresas y entes innovadores considerados ejemplares por su significación en el desarrollo económico” (BPBA, 1987b. 26). El artículo de 1987 tiene un discurso de carácter épico de la historia de Sidus y Bio Sidus¹²⁰. En este tipo de notas y artículos Bio Sidus era utilizada por Argüelles como un instrumento de marketing de Sidus. La nota concluye. “Este es el perfil de Sidus-Bio Sidus,...dos firmas íntegramente nacionales, elaboradoras de productos de óptima calidad y eficiencia garantizada, impulsadas por la férrea convicción de adecuar sus ritmos de crecimiento al acelerado proceso de desarrollo tecnológico mundial” (1987. 12). De hecho como se aprecia en la siguiente imagen, el título del fascículo se llamó. “Instituto Sidus. Farmacología de Avanzada”, fusionando así a nivel simbólico a Sidus con Bio Sidus.

¹²⁰ El artículo enumera los siguientes hitos en la historia del Grupo Sidus. la adquisición de varias representaciones de firmas multinacionales; y la creación de Bio Sidus a partir de la integración de científicos que asumieron “un compromiso con la investigación aplicada”. Se mencionan además la “producción tradicional” y por ingeniería genética de interferón; el desarrollo del clonado de la insulina, sondas de ADN para diagnóstico y vacunas contra la hepatitis B (BPBA, 1987a).

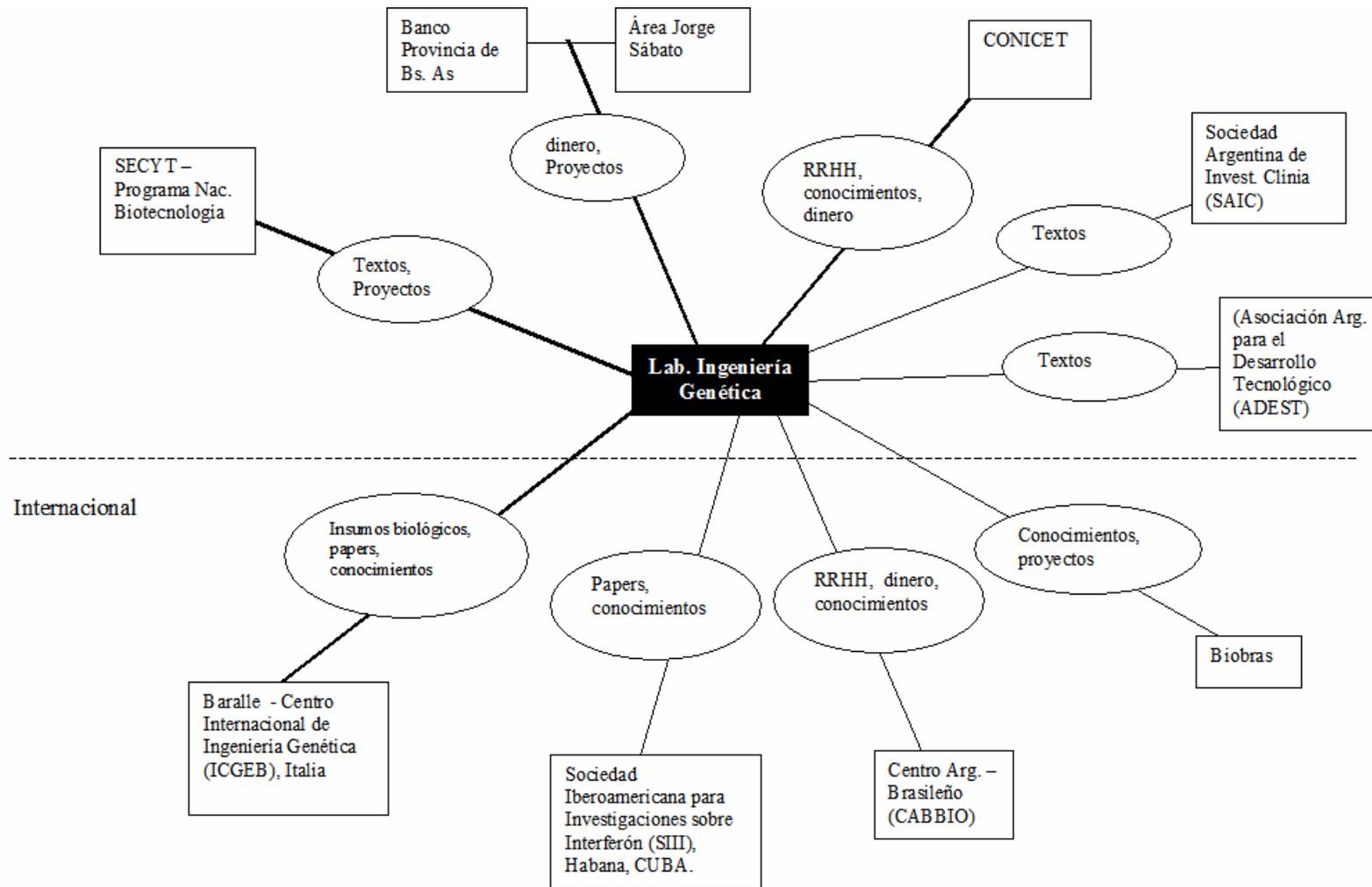
Figura N° 20 - Portada del Fascículo de la publicación Testimonios del BPBA



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

La nota cierra con la mención de que el BPBA apoya a esa empresa. Así, el BPBA podía mostrar que durante la gestión de Ferrer se promovió el desarrollo industrial a partir de créditos a empresas nacionales “innovadoras” como Sidus-Bio Sidus con peso en el de “desarrollo económico” nacional.

Figura N° 21. Redes promovidas por el Laboratorio de Ingeniería Genética



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

En síntesis, con su participación en espacios como ADEST, PNB, CABBIO, BPBA los miembros del Laboratorio de Ingeniería Genética perseguían diferentes objetivos.

En primer término, buscaban influir en las políticas públicas de biotecnología para lograr apoyo financiero y político en los emprendimientos de la firma. Por ejemplo en el documento del PNB analizado afirmaban. “Creemos que el Estado debería estimular decididamente a las empresas que hayan comenzado seriamente a trabajar en su modernización económica” (Díaz y Zorzópulos, 1986. 21). Incluso para 1986 ambos lograron imponer dos de las cinco áreas temáticas prioritarias en el PNB que eran claramente de interés para Bio Sidus. “Producción de vacunas y biofármacos” y “Reactivos de diagnóstico” (SECyT, 1987).

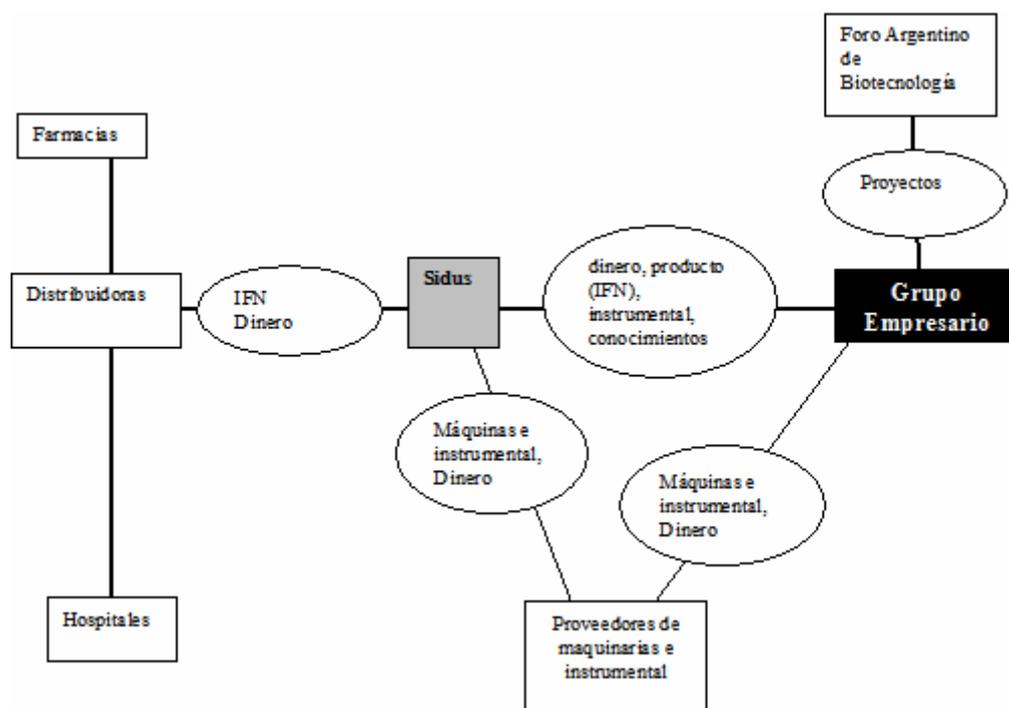
En segundo término, intentaban mejorar el relacionamiento político-institucional de la firma. Trataban de ampliar y profundizar sus vínculos con aliados claves como funcionarios públicos y otros científicos en su disputa con el grupo integrante del área de producción de interferón leucocitario. Al mismo tiempo que influir en las orientaciones estratégicas de la firma hacia la conformación de una firma de biotecnología, antes que una firma de biológicos.

Finalmente, otra de las intenciones era favorecer la divulgación, porque sostenían que para lograr el apoyo del Estado argentino a las “Fábricas de Biotecnología” era necesaria, previamente, una intensa “difusión” de la biotecnología. “Es necesario que el conjunto de la Sociedad Argentina conozca los avances en Biología Molecular y en Biotecnología; esto llevará a un interés mayor por parte de políticos, empresarios, estudiantes, médicos, etc.” (Díaz y Zorzópulos, 1986. 21).

3.2.3.4. Redes promovidas por el Grupo Empresario

Argüelles durante este tiempo comenzó a “apropiarse” de redes generadas por el Laboratorio de Ingeniería Genética.

Figura N° 22 - Redes promovidas por el Grupo Empresarial



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

Así, comenzó a participar de eventos organizados por la Gerencia Jorge Sábato del BPBA. Fue uno de los representantes de los empresarios en el “Seminario Biotecnología y Producción Agropecuaria” realizado en Nueva York en 1987, donde participaron representantes del ámbito científico, empresario y estatal de Argentina, Brasil y Estados Unidos para discutir sobre las aplicaciones de la biotecnología en la producción agrícola y ganadera (Argentina Tecnológica, 1987c).

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de las acciones de traducción de intereses y enrolamiento de actores las realizaba el grupo de los profesionales que se desempeñaba en el Laboratorio de Ingeniería Genética. Sin embargo, sobre el final de esta fase, el empresario Marcelo Argüelles protagonizó ese tipo de acciones, tal como sucedió con su participación protagónica en la creación hacia 1986 del Foro Argentino de Biotecnología (FAB).

Figura N° 23 - Acto de Creación del Foro Argentino de Biotecnología. Año 1986.



Noviembre de 1986, Teatro Municipal General San Martín, Luis Federico Leloir, Aldo Ferrer, Manuel Sadosky y Marcelo Argüelles
Fuente. Argentec, Año 1, N° 5, Marzo 1987.

Esta fue la primera asociación en el país que nucleó a los empresarios referentes de la industria de la biotecnología. Al FAB lo fundaron el Lic. Marcelo Argüelles (Pte. Sidus y Bio Sidus), el Dr. Jorge Yanovsky (Pte. Polychaco) y el Dr. Jorge Mazza (Vilmax) y su Consejo de Administración estuvo integrado por personalidades del ámbito empresarial, gubernamental y científico¹²¹ (por ejemplo el Dr. Luis Leloir).

La misión que se atribuyó el FAB fue difundir la biotecnología dentro del país, alentar políticas en su área, y servir de instrumento de articulación y vinculación para el desarrollo de estrategias conjuntas de los sectores empresario, científico, tecnológico y estatal. Entre las actividades que realizó se destacan por un lado, la organización de encuentros y seminarios sobre tecnología, economía y derecho vinculados a la biotecnología. Por otro lado, el monitoreo de las tendencias nacionales e internacionales sobre I+D, negocios, productos, regulaciones, etc. El FAB mantuvo una vinculación activa con el CABBIO, el BPBA, la Comisión de Ciencia y Técnica de la Cámara de Diputados y empresas de América latina.

Aldo Ferrer se constituyó en uno de los mayores impulsores del FAB. Argüelles fue uno de los empresarios que propició que Ferrer fuera el primer Presidente del FAB.

¹²¹ Díaz fue Secretario Técnico y Miembro del Comité Asesor del FAB. (CV Díaz Alberto)

Ferrer, a través del BPBA colaboró con el auspicio de varios eventos y cedió parte de sus instalaciones para el establecimiento de las oficinas del FAB. Bio Sidus jugó un rol importante en el FAB a través de la participación activa en primer lugar de su Presidente, y en segundo lugar, por parte del plantel de científicos del Laboratorio de Ingeniería Genética (Vitagliano y Villalpando, 2003; Foro Argentino de Biotecnología, 2006).

Durante la segunda fase la participación de Argüelles no se limitó a las asociaciones empresarias de biotecnología, sino que siguió fuertemente vinculada al sector farmacéutico, por ejemplo se desempeñó como presidente del CILFA entre 1983-1986. Así, el presidente del Grupo Sidus afianzó su relación con otros empresarios, científicos y funcionarios públicos.

Finalmente, el grupo empresario durante esta fase continuó aportando su extensa red de clientes a escala nacional. Bio Sidus, siguió proveyendo a la empresa farmacéutica matriz de interferón leucocitario. El 40% de la materia prima era utilizada para la elaboración del producto farmacéutico antiviral “IL” que se comercializaba utilizando los canales de ventas (distribuidoras) de Sidus en Capital Federal y el interior del país.

3.2.4. Aspecto económico

El siguiente análisis centrado en la evolución de indicadores económicos de Bio Sidus S. A. durante la segunda fase se realiza utilizando como fuente los Balances de Bio Sidus entre 1984 y 1989¹²².

¹²² Aclaraciones para este cuadro y los siguientes basados en los balances de Bio Sidus. Para la conversión de la moneda original a dólares se tomó el valor tipo comprador del mercado de libre del dólar del último día hábil del mes de junio según el Banco Central de la Republica Argentina. Se sopesaron las desventajas y ventajas de elegir al dólar de Estados Unidos como moneda de referencia. Las posibles desventajas son las siguientes. i) El mercado del dólar no siempre fue el resultado del libre juego de la oferta y la demanda, sino que en algunas épocas fue manipulado y controlado por el Banco Central de la República Argentina, por ejemplo en la década de 1990 fue regulado de manera legal (Ley de Convertibilidad); ii) El valor del dólar podría estar sobrevaluado al no considerar la inflación. Las ventajas son mayores. i) Es la moneda de referencia a nivel mundial desde la salida de la paridad con el oro; ii) Es la moneda de referencia de nuestro país respecto a las relaciones comerciales con el resto del mundo; iii) Es una moneda que representa fielmente la paridad de poder adquisitivo entre nuestro país y el resto de los países.

Cuadro N° 12- Evolución de las ventas anuales de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)

Año	Ventas	Tasa de variación neta de ventas
1984	77.421	
1985	127.533	65
1986	663.673	420
1987	438.257	-34
1988	724.305	65
1989	5.969.942	724
Tasa de variación neta de ventas 1984-1989		7.611

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

Durante el período 1984-1989 las ventas del interferón producido vía leucocitaria aumentaron significativamente.

El producto antiviral representaba sólo el 2% de las ventas totales de Sidus y el 1% del total de las unidades vendidas. En 1987 el mercado local de antivirales (incluyendo “Idulea” de Elea, “IL” de Sidus, “Poviral” de Roemmers, “Zovirax” de Wellcome) era de 2.652.000 dólares y las ventas del producto de la firma farmacéutica fueron de 438.257 dólares, es decir un 16,5% del total.¹²³

Si bien las ventas crecieron casi todos los años, la tasa de variación interanual del incremento fue muy cambiante. Por ejemplo, en 1985 y 1989 las ventas de la empresa lograron significativos incrementos interanuales. Mientras que en 1987 la tasa de variación fue negativa. El incremento neto de las ventas entre 1984 y 1989 fue de un 7.611%.

¹²³ “Hay que tener en cuenta que, desde setiembre de 1987, Schering-Plough viene comercializando en Argentina su interferón inyectable recombinante (“Intron”), a un precio en farmacia equivalente a 18 dólares la megaunidad, mientras que el precio en el mercado internacional del interferón de leucocitos oscila entre 30 y 40 dólares la megaunidad. Se considera que el costo de producción de un millón de UI de interferón recombinante no superaría los 4 dólares” (Bercovich y Katz, 1990. 138).

Cuadro N° 13 - Gasto en investigación y desarrollo de Bio Sidus. Años 1986-1989**(en dólares)**

Año	Gasto en I+D	% de gasto en I+D sobre ventas
1986	174.947	26
1987	176.278	40
1988	200.875	28
1989	476.373	8

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

Entre 1986 y 1989 el gasto en I+D ascendió desde los 174.947 hasta los 476.373 dólares. El porcentaje de gasto en I+D sobre ventas promedio fue de 26%. Se puede apreciar que los montos no fueron significativos. Los rubros de mayor gasto fueron sueldos, gastos de estudio e insumos.

Cuadro N° 14 - Evolución de la ganancia neta anual de Bio Sidus. Años 1984-1989**(en dólares)**

Año	Ganancia neta	Tasa de variación neta de la ganancia neta
1984	-2.887	
1985	20.728	818
1986	204.561	887
1987	22.286	-89
1988	8.718	-61
1989	-1.953	-122
Tasa de variación neta 1984-1989		-32

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

Las ganancias en estos años fueron más bien escasas y en 1984 y 1989 la empresa dio pérdidas. La tasa interanual de variación de las ganancias netas se mantuvo positiva en los primeros años, alcanzando su pico máximo en 1986, para posteriormente volverse negativa.

Se observa que aumenta la rentabilidad sobre ventas en 1986 donde alcanza un pico máximo de 31%, que va decreciendo significativamente entre 1987 y 1989. Lo que representa un marcado deterioro en la rentabilidad sobre ventas del interferón producido vía leucocitaria, tal como se observa en el Cuadro N° 15.

Cuadro N° 15 - Evolución de la rentabilidad sobre ventas de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)

Año	Ventas	Ganancia neta	Rentabilidad sobre ventas
1984	77.421	-2.887	-4
1985	127.533	20.728	16
1986	663.673	204.561	31
1987	438.257	22.286	5
1988	724.305	8.718	1
1989	5.969.942	-1.953	0

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

La rentabilidad sobre activos totales presenta un comportamiento similar al seguido por la rentabilidad sobre ventas. Aumenta entre 1985 y 1986, disminuye abruptamente en 1987 para estancarse en 1988 y 1989.

Cuadro N° 16 - Evolución de la rentabilidad sobre activos de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)

Año	Activo Total	Ganancia neta	Rentabilidad sobre activos
1984	24.695	-2.887	-12
1985	58.481	20.728	35
1986	517.181	204.561	40
1987	1.318.692	22.286	2
1988	2.269.991	8.718	0
1989	6.798.419	-1.953	0

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

La relación entre el pasivo corriente y el activo corriente, indicador de liquidez de la firma, sigue un derrotero solo ligeramente diferente a los anteriores. A excepción de 1985 y 1986 donde la firma operó con un índice de liquidez aceptable (se considera que un índice de liquidez mayor a 1,5 representa una conveniente capacidad de endeudamiento de una firma) en los años subsiguientes el deterioro de la capacidad de pago de la firma es muy marcado, presumiblemente por la deuda contraída con el Banco de la Provincia de Buenos Aires en un período de alta inflación.

Cuadro N° 16 - Evolución del activo y el pasivo corriente y del índice de liquidez de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares).

Año	Activo Corriente	Pasivo Corriente	Índice de liquidez
1984	23.305	21.783	1,1
1985	56.645	35.365	1,6
1986	264.856	185.871	1,4
1987	458.174	969.359	0,5
1988	394.242	1.700.183	0,2
1989	4.920.593	6.037.680	0,8

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

3.3. Análisis de la fase 2

3.3.1. Marcos tecnológicos identificados en la firma

A lo largo de la década de 1980 se fueron configurando dos marcos tecnológicos en la firma.

Tomando en cuenta los problemas y las soluciones identificadas por los distintos grupos sociales, los conocimientos y técnicas implicadas, y las nociones de funcionamiento o no funcionamiento sobre los distintos sistemas productivos, se han identificado un conjunto de elementos que constituyeron dos marcos tecnológicos en tensión durante la década de 1980. El marco tecnológico del “cultivo de células” y el de la “recombinación del ADN”. En el Cuadro N° 17 que sigue se resumen los elementos analizados que permiten reconstruir los dos marcos tecnológicos de la producción de proteínas en la firma durante la década de 1980.

Cuadro N° 17 - Marcos tecnológicos de la producción de proteínas en disputa durante la década de 1980

Sistema de producción	Cultivo de células	Recombinación de ADN
Grupo Social	Los biólogos celulares; (con apoyo del grupo empresario)	Los biólogos moleculares; (con apoyo del grupo empresario)
Problema	Aumentar la escala de producción de interferón para tratamientos contra el cáncer	
Solución	Mejorar los rendimientos vía producción leucocitaria	Cambio de tecnología por producción vía ADN recombinante
Conocimientos implicados	Cultivo <i>in vitro</i> de células animales (leucocitos). Aislamiento e inoculación de células. Conservación de líneas celulares. Virología	Procedimientos para extraer, cortar, sintetizar, identificar y secuenciar al ADN.
Area de desempeño en la firma	Producción de IFN por cultivo de células	Laboratorio de Ingeniería Genética
Orientación tecno-productiva	Producción	I+D
Artefacto ejemplar	Cultivo de leucocitos para producción de interferón alfa	Recombinación de ADN para producir interferón alfa 2
Especialización disciplinaria	Bioquímica	Biología molecular
Formación	Argentina	Argentina y exterior
Plazo	Producto comercializable a corto plazo	Producto comercializable a largo plazo
Relación con científicos	Media	Alta
Relación con tecnólogos y políticos	Media	Alta
Ideología	Pragmatismo empresarial	Tecno-nacionalismo

Fuente. elaboración propia.

El problema que intentaban solucionar los grupos sociales era el mismo. ¿Cómo aumentar la escala de producción de interferón para ingresar al mercado de tratamientos contra el cáncer? Ese mercado era considerado como más atractivo tanto en términos comerciales como de desafío cognitivo y tecnológico que el de los antivirales.

Sin embargo, se proponían diferentes soluciones para el mismo problema y cada solución funcionaba en un determinado marco tecnológico. Así, durante la década de 1980 existió una alta flexibilidad interpretativa sobre el proceso productivo que permitía solucionar mejor el problema construido por los grupos.

Había dos grupos que proponían una solución diferente y trataban de enrolar a otros tanto del interior como del exterior de la firma en su propuesta de sistema de producción. El tercer grupo actuaba de mediador entre los otros dos.

La identidad de estos tres grupos estaba conformada por la atribución de diferentes significados a los procesos productivos vigentes en la firma.

Un grupo estaba constituido por los profesionales que se identificaban con la bioquímica y por los técnicos. A este grupo lo denominaré como “los celulares”.

Otro grupo estaba constituido por los profesionales especializados en la naciente especialidad conocida primero como ingeniería genética y después como biología molecular. A este grupo lo denominaré como “los moleculares”.

Un tercer grupo estaba constituido por los empresarios de la firma. A este grupo lo denominaré como “los empresarios”.

Los celulares argumentaban que el único producto que fabricaba Bio Sidus y que le había otorgado ingresos durante la década de 1980 era el interferón producido a través del cultivo de células animales *in vitro* para el mercado de los antivirales. Por lo tanto, lo que se debía hacer era continuar esa línea tecno-productiva, pero aumentar el grado de productividad y pureza del interferón para lograr ingresar al mercado del interferón inyectable para tratamientos contra el cáncer.

Por el contrario, el grupo de los moleculares proponía como solución hacer un cambio de tecnología productiva. Siendo un grupo más internacionalizado y con predominio de formación científica de postgrado en el exterior, pretendía implementar los recientes desarrollos de la ingeniería genética y la biología molecular en la producción de las proteínas. Para los moleculares la utilización de la tecnología de ADN recombinante permitiría un salto en la productividad que le permitiría a la firma ingresar al deseado mercado de los tratamientos contra el cáncer, utilizando interferón más puro inyectable. Además, esa tecnología le permitiría producir otras proteínas como insulina humana o eritropoyetina.

Los moleculares argumentaban que esta era “la tecnología del futuro” que estaban implementando firmas como Biogen y Genentech y los centros de investigación en ingeniería genética y biología molecular más reconocidos de los países desarrollados. Los moleculares pretendían que el grupo empresario invierta decididamente en la producción de fármacos a partir de la utilización de la ingeniería genética, porque en el contexto de los países desarrollados las empresas de biotecnología del sector farmacéutico demostraban gran dinamismo y proyección internacional.

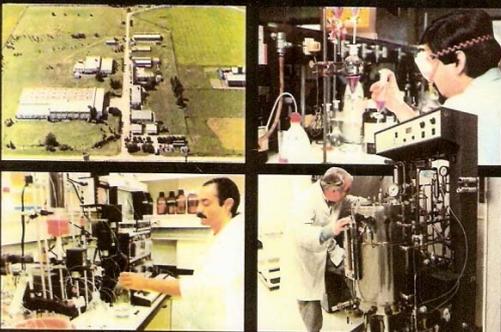
3.3.1.1. Para el grupo empresario los dos sistemas productivos “rendían”.

Por un lado, el cultivo de células de los celulares le permitió a Sidus comercializar el interferón como tópico antiviral, un principio activo que se presentaba como “la promesa del mercado farmacéutico”. Desde ese punto de vista, ese sistema productivo le había permitido a Bio Sidus producir el único producto de la empresa, el “IL”, durante toda la década de 1980.

Por otro lado, la ingeniería genética de los moleculares fue fundamental para que Bio Sidus y Sidus se integren en una extensa red con diversas personalidades e instituciones de orden científico, tecnológico, político, gubernamental y empresarial que eran importantes para la firma. Las técnicas de producción de fármacos sobre las cuales trabajaban los moleculares se presentaban como novedosas a nivel internacional para diversos actores como empresarios, médicos, farmacéuticos, consumidores finales, gobernantes, entre otros. Es decir que contar con una firma de biotecnología le permitía aumentar el prestigio al grupo de empresas Sidus. Entre el grupo empresario, algunos profesionales del Laboratorio de Ingeniería Genética y el personal de marketing de Sidus trataron de imponer el siguiente eslogan en la prensa médica y no médica, conferencias, reuniones científicas y de empresarios. “*Sidus moderniza su planta*” o “*Sidus. farmacología de avanzada*” (véase figura N° 24).

Figura N° 24 - Publicidades de Sidus y Bio Sidus

SOLO SIDUS PUEDE MOSTRAR ESTO



Máxima tecnología para la producción y el control de calidad de sus productos, elaborados y controlados en la mejor planta fabril de la Argentina.

BIO SIDUS, única empresa en la Argentina que investiga y elabora productos farmacéuticos por bio-tecnología (Interferón-Eritropoyetina Humana Recombinante - Interferón Alfa 2 Recombinante Humano - Superóxido Dismutasa Bovino).

SD, empresa de distribución farmacéutica con una extensa red de representantes y filiales que cubren todo el territorio argentino.



Fuente. Revista Industria y Química

*Argentina
no es sólo un país de vacas y cereales...*



Argentina también produce Biotecnología



INFRAESTRUCTURA Y TECNOLOGÍA PARA LA CALIDAD
Constitución 4234 (1254) Buenos Aires, Argentina
E-mail: biosidus@starnet.net.ar

Fuente. Revista Industria y Química

En este sentido, personal profesional de Bio Sidus, durante esta fase organizó seminarios en hospitales y sociedades científicas en el interior del país (por ejemplo en Corrientes, Córdoba y Tucumán) sobre Biotecnología en Salud Humana; Investigaciones sobre Interferón; Eritropoyetina y sus usos clínicos. En la imposición de ese sentido se reforzaba el hecho de que Sidus disponía de un Laboratorio de Ingeniería Genética con científicos que trabajan sobre biotecnología fabricando medicamentos novedosos que van a permitir solucionar problemas graves de salud como el cáncer. Inclusive en las revistas médicas donde se publicaba el IL no se dejaba de mencionar que. “En nuestro laboratorio de biotecnología (Bio Sidus) ya estamos trabajando con el interferón alfa recombinante” (Revista Piel, 1988a). Esta semiótica resaltaba en un contexto donde la industria farmacéutica tenía una imagen asociada a la copia de fármacos y a la importación de principios activos. Dicha estrategia fue fundamental para la concreción del convenio comercial entre Merck Sharp & Dohm y Sidus (Véase el

Box N° 12). Es de presumir que el marketing de Bio Sidus, como una compañía argentina farmacéutica que invertía en investigación y desarrollo en biotecnología, le servía a Sidus no solo para favorecer la venta de sus productos, sino para aumentar su prestigio como empresa que innova. Ese aspecto fue fundamental para que Merck Sharp & Dohm, que a mediados de la década de 1980 era una de las firmas más importantes del mundo, eligiera a Sidus para que comercializara sus productos cuando se fue del país.

Box N° 12
Convenio comercial entre Merck Sharp & Dohm y Sidus

Merck Sharp & Dohm, a mediados de la década de 1980 era una de las firmas más importantes del mundo. Al igual que otras firmas multinacionales se retiró de la Argentina hacia fines de la década de 1980 –más precisamente en 1987–, y buscó una firma farmacéutica de capitales nacionales para que comercialice sus productos. En base a la información recogida es de presumir que en la elección de Sidus pesó significativamente el hecho de que el grupo farmacéutico incluyera una firma de biotecnología que se encontraba haciendo investigación para desarrollar y producir proteínas humanas a partir de ingeniería genética. Esto era algo que la destacaba en el contexto doméstico frente a otros laboratorios nacionales que presentaban una mayor participación relativa en ventas en el mercado interno como Roemmers, Bagó, Montpellier, Beta o Gador, varios de los cuales estaban buscando ese tipo de acuerdos comerciales.

En el marco de la disputa entre las firmas multinacionales y la nacionales, donde estas últimas eran acusadas por aquellas de “hacer piratería” a partir de utilizar en su provecho la falta de patentes para medicamentos, Merck elegía un laboratorio nacional que a diferencia de la gran mayoría “hacía investigación”.

Otro aspecto a considerar puede haber sido su *know how* para conseguir aprobar nuevos certificados de productos ante los organismos regulatorios, esta era una capacidad desarrollada ampliamente por los laboratorios medianos y grandes argentinos, no difundida entre los multinacionales.

El convenio de Merck con Sidus estipulaba que esta produzca y comercialice los productos de la multinacional importados mediante la cesión de licencias. El contrato le permitió a Sidus comprar la planta –de once hectáreas– que poseía Merck en el Parque Industrial de Pilar (la cual conserva actualmente). La comercialización incluía co-marketing, es decir que el producto salía al mercado con dos marcas, por ejemplo la droga lovastatin que se lanzó a fines de la década de 1980 para tratar el colesterol se comercializó bajo el nombre “Mevlor” (de Merck) y “Sivlor” (de Sidus). Sidus logró así una ampliación de su línea de medicamentos por síntesis química y una mayor integración vertical. A partir de ese convenio las ventas de Sidus aumentaron significativamente, se duplicaron.

3.3.1.2. Estructura organizacional, técnicas, y artefacto ejemplar

Tanto el grupo de los celulares como el de los moleculares dominaban predominantemente un conjunto diferente de conocimientos y técnicas.

Los celulares se habían especializado en el cultivo *in vitro* de células animales (leucocitos), aislamiento e inoculación de células, conservación de líneas celulares y virología. En síntesis sus conocimientos estaban en el nivel celular.

Mientras que los moleculares se orientaban al naciente nivel conocido como molecular. Esto implicaba el dominio de procedimientos para extraer, cortar, sintetizar, identificar y secuenciar al ADN. Esta tensión entre científicos que trabajaban sobre estos dos niveles, celular y molecular, se reprodujo en el ámbito de las ciencias biológicas durante las décadas de 1970 y 1980 (Kreimer, 2010).

Sin embargo, a partir de la interacción de los integrantes de estos grupos en la misma planta durante varios años, cada uno adquirió en algún grado aprendizajes sobre los conocimientos del otro marco tecnológico. Los “aprendizajes cruzados” durante los diez años iniciales fueron permanentes entre los profesionales de ambos grupos a partir de la interacción constante que se cristalizaba en la organización conjunta de seminarios internos sobre diversos temas, la realización de charlas y conferencias, la redacción de varios artículos científicos y de divulgación sobre interferón. Además, en ciertos casos existieron relaciones de cooperación entre los integrantes de ambos grupos.

En la estructura organizacional los celulares y los moleculares se ubicaban en diferentes áreas. Mientras que los celulares se desempeñaban fundamentalmente en el área de Producción de Interferón por cultivo de células, los moleculares se desempeñaban en el Laboratorio de Ingeniería Genética, trabajando durante la década de 1980 en el desarrollo fundamentalmente de interferón alfa, pero también de insulina humana y diagnósticos a partir de la recombinación de ADN.

Tanto el grupo de los celulares como el de los moleculares se identificaban con diferentes artefactos ejemplares dentro de su marco tecnológico. Para los celulares era el cultivo de leucocitos como medio de producción del interferón alfa. Para los moleculares era la recombinación del ADN para la producción de interferón alfa 2.

3.3.1.3. ¿Es el mismo interferón?

Cada uno de los grupos sociales le atribuía mejores propiedades terapéuticas al producto obtenido con su sistema productivo.

Por un lado, el grupo de los celulares argumentaba que el interferón alfa producido por cultivo de células tenía más propiedades curativas que el interferón alfa 2 producido a través de la tecnología de ADN recombinante, porque aquel presentaba una significativa heterogeneidad molecular; aspecto que era ampliamente reconocido por los referentes de la especialidad. Mientras que la producción por ADN recombinante daba como resultado una molécula, con un solo gen, alfa 2, el interferón de tipo alfa leucocitario era considerado una “familia”, ya que habría entre 10 y 23 genes humanos

distintos que codifican para ese tipo de interferón, donde el subtipo alfa 2 era solo una variante. Así, un artículo encabezado por Criscuolo, el referente principal del grupo de los celulares, afirmaba. “el interferón leucocitario presenta la ventaja [frente al interferón recombinante] de estar constituido por un número importante de subtipos cuyas actividades antivirales y antiproliferativas son diferentes” (Criscuolo, et al., 1987. 28). Así, los subtipos se complementarían, lo que le brindaría un amplio espectro antiviral al interferón alfa leucocitario.

Además, los celulares citando ensayos clínicos argumentaban que la aplicación de interferón alfa 2 recombinante en altas dosis vía inyectable para tratar por ejemplo afecciones por virus herpes simple no llegaba a conseguir los buenos resultados logrados con interferón alfa leucocitario en bajas dosis de aplicación en forma de ungüento (Crespi, et al., 1988). Agregaban, citando otros trabajos de referentes internacionales, que la aplicación sistémica, para la cual por lo general se utilizaba interferón recombinante alfa 2 en altas dosis, a diferencia de la aplicación local de interferón alfa leucocitario presentaba efectos adversos como fiebre, taquicardia y adinamia.

Por otro lado, el grupo de los moleculares argumentaba que el interferón alfa 2 producido por ingeniería genética era “mas seguro” para su aplicación en salud humana que el leucocitario. Según Díaz y Zorzópulos. “La obtención del interferón de bacterias ha permitido el comienzo de estudios clínicos con protocolos bien establecidos y con moléculas puras y bien caracterizadas, acabando con la era de la alquimia” (Díaz y Zorzópulos, 1982b. 330). Así se estandarizaba más su producción y se obtenía siempre la misma molécula, y por lo tanto, la misma proteína, lo cual no se podía asegurar con el otro tipo de sistema de producción. También argumentaban que el producto era más seguro porque no provenía de la sangre, que se presentaba como un insumo de riesgo ante enfermedades como la hepatitis B y sobre todo el SIDA, cuyo contagio se asoció desde prácticamente el comienzo de la enfermedad (1981-1982) a las transfusiones de sangre.

3.3.1.4. Interacciones con científicos, tecnólogos y funcionarios

Como se señaló anteriormente, los moleculares (Zorzópulos, Denoya y Díaz) usaban las interacciones con personalidades reconocidas del ámbito de la ciencia,

regulaciones y políticas de CyT como un recurso para afirmarse frente al grupo de los celulares¹²⁴.

Los empresarios de la firma se sorprendían de los vínculos que habían desarrollado el Director General y los moleculares, por ejemplo con autoridades del Banco Provincia de Buenos Aires. El grupo de los moleculares tenía una mayor visibilidad pública y recibía más invitaciones a participar de diferentes eventos científicos y políticos que el grupo de los celulares. De hecho, los premios que recibió Bio Sidus tanto por parte de sociedades científicas como así también por organismos públicos fueron por investigaciones lideradas por el Laboratorio de Ingeniería Genética. Se premiaron los avances tanto en líneas de investigación secundarias de ese laboratorio como los estudios sobre la genómica del virus del papiloma y su detección¹²⁵ como así también sobre la principal línea de investigación, el interferón producido a través de la recombinación de ADN.

Los moleculares desarrollaron una extensa red de contactos con científicos del exterior. Por ejemplo Díaz y Denoya fueron los dos únicos miembros representantes de la Argentina en la Sociedad Iberoamericana para Investigaciones sobre Interferón.

3.3.1.5. Tecno-nacionalismo vs pragmatismo de mercado¹²⁶

Como se mencionó anteriormente, los moleculares desarrollaron también una mayor interacción con tecnólogos que el grupo de los celulares, y participaron de reuniones y asociaciones que trataban de influir sobre las políticas de ciencia y tecnología. Esas interacciones eran posibles porque compartían con agentes externos ideas que se podrían enmarcar en la ideología tecno-nacionalista que influenciaba tanto sus discursos como sus prácticas dentro y fuera de la firma.

Se entiende por “tecno-nacionalismo” la visión que sostiene que el desarrollo tecnológico autónomo es un ideal político que condiciona la construcción de una nación libre. El tecno-nacionalismo se cristalizaba en el discurso, cuando aseveraban que era necesario utilizar la ingeniería genética en la industria para contribuir al desarrollo del país. Por ejemplo afirmaban.

¹²⁴ Los moleculares creían que la interacción favorecía la creatividad. “Una de las características fundamentales de las ‘Fábricas de Biotecnología’ debe ser su creatividad y ésta no se desarrolla sin un ambiente cultural adecuado, lo que implica una libre interacción de sus miembros con los ambientes académicos, la mantención de algunas líneas de investigación no aplicadas, el fácil acceso a la información” (Díaz y Zorzópolos, 1986. 20)

¹²⁵ Premio “Dr. Herbert Szama”, otorgado por el Congreso Argentino de Dermatología, en 1983, Rosario, Argentina, por "Método rápido para la determinación de la variación genómica del Papilloma Virus".

¹²⁶ Esta expresión es tomada de Versino, 2006.

el empleo de estas tecnologías [ingeniería genética] tendrá un fuerte impacto económico sobre las industrias a nivel mundial y por ello, ningún país con pretensiones de desarrollo podrá ignorarlas... hoy más que nunca la NO incorporación de estas tecnologías de avanzada implica el suicidio económico (Díaz y Zorzópulos, 1986. 5)

Como se puede ver, los moleculares en su discurso dejaban marcas de ideas compartidas de carácter anti-dependentistas e industrialistas.

Estas ideas influyeron por ejemplo en el cambio de lema de firma. A inicios de la década de 1980 era “Bio Sidus. La Biotecnología nuestro campo de acción”. Los moleculares lograron cambiarlo por el lema. “Bio Sidus. Biotecnología argentina al servicio del desarrollo”.

Figura N° 25 - Propaganda de Bio Sidus con lema tecno-nacionalista

BIO SIDUS
BIOTECNOLOGIA ARGENTINA
AL SERVICIO DEL DESARROLLO

En BIO SIDUS, empresa donde el rol fundamental lo cumple el Recurso Humano, se trabaja con la idea principal de dominar las nuevas tecnologías favoreciendo la integración vertical de la Industria Farmacéutica.

Bio Sidus produce y comercializa:

- Interferón Alfa Leucocitario Humano.
- Interferón alfa 2 recombinante humano.
- Superóxido dismutasa bovina (orgoteína).
- Superóxido Dismutasa Humana natural.
- Eritropoyetina humana recombinante.

BIO SIDUS, una empresa donde el hombre piensa, crea y produce para el hombre.

BIO SIDUS

Fuente. Industria y Química (1990)

En este cambio se observa que para los moleculares la utilización de la biotecnología o la ingeniería genética no representaba solo un medio de producción para generar ganancias en una empresa, sino que significaba algo útil para el desarrollo del país. Por lo tanto, para los moleculares, los emprendimientos orientados a desarrollos industriales utilizando como base los conocimientos de la biotecnología no necesariamente debían enmarcarse en una empresa privada.

Las ‘Fábricas de Biotecnología’ pueden estar dentro de una Empresa grande o constituirse como pequeñas o medianas empresas. Algunas de ellas podrían ser empresas mixtas con participación estatal [...] “[El Estado debe] crear sus propias ‘Fábricas de Biotecnología’ para entender cuáles son las necesidades reales de inversión, cuáles son las dificultades en la comercialización, cuáles las competencias, etc. (Díaz y Zorzópulos, 1986. 20-21)

Es decir que la racionalidad de los moleculares no privilegiaba a la empresa privada. Las Fábricas de Tecnología, lo que ellos creían que estaban haciendo, era conveniente que se crearan también en el Estado. Aquí se aprecia tanto el alejamiento de los moleculares de una racionalidad más cercana al mercado, como así también la proximidad con la ideología tecno-nacionalista que tuvo históricamente presencia en ciertos sectores del estado en países de América latina.

Por otro lado, si bien los celulares compartían algunos presupuestos del tecnonacionalismo, su ideología estaba más próxima a lo que se podría llamar un “pragmatismo de mercado”. Es decir, una orientación a producir productos factibles en el corto plazo y cuyo sistema de producción ya estuviera debidamente consolidado en otros países. La acumulación para este grupo aparecía como un fin en si mismo. La experiencia en escalado, comercialización, pruebas clínicas y el contacto con los clientes (médicos y pacientes), lo orientaron hacia una racionalidad que privilegiaba el negocio.

3.3.1.6. El otro sistema productivo

Las tensiones entre los dos grupos se plasmaban también en que tanto los celulares como los moleculares le asignaban un sentido negativo al sistema productivo sostenido por el otro grupo.

Los celulares razonaban que a través de las técnicas de la ingeniería genética la firma no había logrado producir ningún producto comercializable. Consideraban que los moleculares eran “academicistas”. Porque desde su punto de vista trabajaban sobre técnicas de reciente difusión en el ámbito científico que todavía no habían ofrecido importantes resultados en la industria farmacéutica internacional y menos en América latina, donde afirmaban que el interferón leucocitario era más fácil de producir. Así, en un artículo encabezado por Criscuolo se sostenía.

[el] Hu-IFN-a obtenido a partir de leucocitos en escala industrial sigue teniendo importancia, sobre todo en países de América Latina donde la preparación de este interferón por métodos tradicionales es más accesible que por ingeniería genética (Criscuolo, et al., 1987. 28).

Los celulares alegaban que los moleculares trabajaban como si estuvieran en un laboratorio de universidad pública, es decir, orientados por plazos indefinidos, con un alto interés en las publicaciones, en la formación de recursos humanos y en la

organización de eventos científicos, relegando así el lanzamiento al mercado en corto plazo de productos con probada demanda.

Para el grupo de los moleculares, los celulares trabajaban con una “técnica tradicional” como el cultivo de células, la cual contaba con más de cuatro décadas de antigüedad. Además, argumentaban que la utilización de las bacterias como pequeñas fábricas productoras de proteínas conduciría a lograr una independencia de la fuente de materia prima sangre para producir interferón.

Desde esta perspectiva, la firma no podía seguir produciendo con una “tecnología del pasado” y debía apostar por las “nuevas tecnologías” de la biología molecular. En este sentido, los moleculares se autorrepresentaban como un grupo que estaba investigando en técnicas que se encontraban en la frontera del conocimiento, pero en un contexto desfavorable. En relación a las reuniones científicas que organizaban en la empresa, los moleculares decían, en tono de broma, que ellos hacían “el Spring Harbor en Bernal”, en relación a los prestigiosos congresos de biología molecular que organizaba durante la década de 1970 y 1980 el laboratorio Cold Spring Harbor (en Long Island, New York, Estados Unidos)¹²⁷. En otros términos, se debía pasar “de la alquimia a la biología molecular” (Díaz y Zorzópulos, 1982b), aunque se prolongaran los plazos de I+D y lanzamiento de los productos. Los moleculares creían, parafraseando al tecnólogo Jorge Sábato, que con su participación en Bio Sidus estaban construyendo una “Fábrica de Biotecnología”. Planteaban, incluso, que su experiencia se podía replicar y aconsejaban hacerlo en etapas.

Nuestra experiencia nos indica que uno de los caminos más viables es. conseguir un grupo humano mínimo inicial con la mejor formación posible en el área que se quiere encarar y un capital mínimo como para poner en marcha un proyecto que abarque distintas etapas, una a corto plazo que debe necesariamente resultar en un *producto vendible*, ... que se puede obtener por un método que no involucre el montaje de una infraestructura muy costosa. Este producto está destinado a generar el verdadero capital de riesgo, es decir que la ganancia debe reinvertirse *totalmente* en las etapas siguientes. Estas etapas serán a mediano y largo plazo y deben estar basadas en proyectos destinados a obtener productos con el más alto nivel tecnológico posible. Dichas etapas involucrarán no sólo la inversión en aparatos modernos sino, y en forma muy prioritaria, la inversión en la formación de recursos humanos en el país o en el exterior, imprescindibles para dominar las tecnologías modernas (Díaz y Zorzópulos, 1986. 19).

Aquí se sugiere que para los moleculares la producción y comercialización del “producto vendible” en una primera etapa, es decir el interferón alfa leucocitario, era solo un escalón necesario para conseguir fondos que se debían invertir en la segunda

¹²⁷ Dirigido desde 1976 por James Watson, descubridor, junto a Francis Crick de la estructura del ADN en 1953.

etapa –considerada más importante–, es decir, el desarrollo de capacidades para “dominar tecnologías modernas”, las técnicas de la ingeniería genética.

Durante toda la década de 1980 los dos grupos compitieron por recursos económicos, espacios físicos en la planta, la compra de maquinarias, la contratación de recursos humanos para sus respectivas áreas y la imposición de líneas de investigación y desarrollo. En el siguiente pasaje donde Díaz y Zorzópulos reflexionan sobre las tensiones que atraviesan las “Fábricas de Biotecnología” parecen reflejar dicha competencia.

... es necesario recalcar la necesidad de tener siempre en claro los objetivos iniciales del proyecto, es decir el montaje de una ‘Fábrica de Biotecnología moderna’, dado que el éxito económico de la primera etapa puede resultar en la tentación de abandonar los objetivos a largo plazo para reemplazarlos por una multiplicidad de ‘primeras etapas’ que serán muy rentables para algunos individuos, pero que poco aportarán a la modernización de la industria” (Díaz y Zorzópulos, 1986. 20).

En este párrafo es notorio el señalamiento del peligro de no utilizar el capital de riesgo obtenido en la primera etapa en la segunda. Se puede interpretar como un intento de orientar los recursos del grupo empresario hacia la inversión en las tecnologías que desarrollaba el Laboratorio de Ingeniería Genética.

Incluso como indicador de la existencia de estos dos grupos se puede analizar la autoría y su encabezamiento en los artículos publicados por los miembros de la firma durante la década de 1980.

Se observa que Díaz y Zorzópulos encabezaban artículos sobre políticas científico-tecnológicas y divulgación. Mientras que Denoya y Zorzópulos encabezan artículos donde se comunican experimentos o estados de la cuestión sobre técnicas o desarrollos propios de la ingeniería genética como interferón recombinante y diagnósticos por sondas de ADN. Finalmente, Criscuolo encabeza las publicaciones sobre la producción de interferón alfa leucocitario y estados de la cuestión sobre dicha producción.¹²⁸

Las tensiones internas entre los grupos reproducían las expectativas que despertó el interferón en la industria biotecnológica orientada a la salud a nivel internacional (Véase Box N° 8).

¹²⁸ Los investigadores que pertenecían a centros públicos de I+D encabezaban los artículos sobre ensayos clínicos donde se utilizaba interferón leucocitario.

3.3.1.7. ¿Cómo se resolvió la disputa entre los grupos?

El conflicto se fue acentuando con el paso de los años. Es de presumir que Alberto Díaz, si bien se identificaba más con el grupo de los moleculares, trató de “fusionar” o “armonizar” a ambos grupos. Aparentemente, también habrían existido algunas tensiones entre el empresario y el Director General hacia fines de esa década. Díaz le habría planteado contar con mayor información, control del presupuesto y más autonomía de Bio Sidus frente a Sidus.

La tensión de varios años entre los dos grupos se cristalizó finalmente en una crisis a partir de dos hechos puntuales. Por un lado, entre 1989 y 1990 Díaz habría encontrado una falla en un producto. Tomó un “frasco mudo” (al azar) de interferón alfa inyectable –el cual se había comenzado a comercializar recientemente– y lo envió al *National Institute of Health* (NIH) de Estados Unidos para hacer un control de calidad, el resultado del análisis habría señalado que el frasco no contenía interferón o existía en una proporción muy inferior a la deseada. Marcelo Argüelles decidió retirar el producto del mercado, y despedir a la bióloga Analía Pesce, la Jefa de Control de Calidad, la cual pertenecía al grupo de los moleculares. Alberto Díaz también fue responsabilizado por esa falla y desplazado de la dirección hacia las áreas de Investigación Clínica y Marketing. Criscuolo comenzó de hecho a extender su influencia desde la dirección del área de Producción a Control de Calidad y así progresivamente tomó mayores responsabilidades en la firma. De esta manera el grupo de los moleculares perdió apoyo dentro de la firma. Habían despedido a una sus integrantes, desplazado de la dirección a uno de sus referentes y Criscuolo, el líder del grupo de los celulares, se consolidaba al frente de la firma.

Por otro lado, aparentemente –por la información relevada–, algunos de los integrantes del grupo de los moleculares veían insatisfechas sus expectativas a nivel económico dentro de la firma. Pretendían participar de las ganancias de la comercialización –al igual que lo habían hecho sus colegas científicos que trabajaban para las firmas de biotecnología o farmacéuticas en Estados Unidos y Europa– de la eritropoyetina, pero no lograban concretar un acuerdo con el grupo empresario.

Estas dos situaciones particulares junto a las tensiones de más larga data entre los grupos, contribuyeron a orientar a los moleculares a crear en 1990 una firma de biotecnología mientras continuaban trabajando en Bio Sidus. Cuando esta información fue conocida por Argüelles, el grupo de los moleculares fue despedido. De esta manera

se alejaron cuatro personas. Jorge Zorzópulos, Marcelo Daelli, Esteban Corley y Mauricio Seigelchifer. Estas junto a la recientemente despedida Analía Pesce crearon una empresa con el proyecto de desarrollar y producir interferón y eritropoyetina a través de ingeniería genética. El grupo empresario de Bio Sidus les inició un juicio por competencia desleal sujeto al procedimiento civil-comercial. Se entabló así una disputa por la propiedad del conocimiento generado.

En otros términos, hacia fines de la década de 1980 al grupo empresario se le presentaba un dilema. Por un lado, tenía al grupo de los celulares que “entendía la firma” y se mostraba más dócil a sus demandas. Pero que poseía el defecto de trabajar sobre un sistema productivo que ya no se adecuaba a los requerimientos que tenía la firma para competir con las empresas de biotecnología extranjeras que comenzaron a comercializar en 1987 sus productos recombinantes en la Argentina. Es decir que en este caso, para el grupo empresario si bien el funcionamiento del sistema de producción vía leucocitaria no era el adecuado, en cambio los recursos humanos que trabajaban con él todavía eran útiles.

Por otro lado, el grupo empresario contaba con el grupo de los moleculares, pero estos comenzaban a resultarles “problemáticos” por varias razones. En primer lugar, después de diez años de financiamiento y esfuerzo continuado no había podido lanzar al mercado el interferón recombinante Alfa 2. Se estima que el gasto global (incluyendo infraestructura, equipos, gastos corrientes) del desarrollo de interferón a través de ingeniería genética desde 1981 hasta 1989 fue de tres millones de dólares (Bercovich y Katz, 1990. 134). En segundo lugar, este grupo, a diferencia del otro, desde el punto de vista del empresario, no se había consustanciado con la empresa, trabajaba sobre diversas líneas dispersando esfuerzos y con plazos laxos sin conseguir un producto. Finalmente, el grupo de los moleculares cuestionaba al empresario. Se atribuía la propiedad de los conocimientos que habían desarrollado, lo cual era inaceptable para el grupo empresario. Pero los moleculares dominaban un sistema de producción, un conjunto de técnicas de la ingeniería genética que eran las que utilizaban las empresas que ahora competían con Bio Sidus como Schering o Amgen, que comercializaban en la Argentina el interferón alfa 2 y la eritropoyetina producidas por ADN recombinante.

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.



Fuente. Tumor, Vol 5, N1, 1992.



Fuente. Sitio Web de Roche

Ante este dilema el grupo empresario decide fortalecer el sistema de producción por ingeniería genética, pero con el grupo de los celulares y desplazar de la firma a los moleculares.

En síntesis, las características que adquirió la firma en cuanto a dinámica cognitiva y producción y la creación de redes se explican en gran parte por el análisis hecho anteriormente de los marcos tecnológicos en disputa durante la década de 1980.

3.3.2. Dinámica socio-cognitiva

En resumen, las técnicas sobre las cuales se generaron capacidades en la segunda fase fueron. cultivo de células, aislamiento de genes, expresión de proteínas, fermentación, purificación de proteínas, sondas moleculares, diagnósticos y anticuerpos monoclonales. El dominio de estas técnicas permitió iniciar la producción de proteínas por ADN recombinante y el desarrollo de reactivos de diagnóstico. Hay que tener en cuenta que según un relevamiento del PNB en 1984 en la Argentina se detectaron deficiencias justamente en ese tipo de capacidades.

Entre las necesidades detectadas figura una significativa escasez de recursos humanos en áreas tan importantes como microbiología, genética molecular, ingeniería bioquímica, fermentaciones industriales e inmunología y ausencia total en un área tan crucial como la de purificación de productos a escala industrial” (SECyT, 1985. 11).

Esto brinda una dimensión del esfuerzo que debió hacer la firma para generar dichas capacidades en un contexto local donde no abundaban recursos humanos capacitados, ni proveedores de los insumos básicos.

La información para producir proteínas a través de la tecnología de ADN recombinante se había difundido recientemente. Los profesionales de la firma lograron acceder a la misma a partir de diferentes vías.

La lectura de papers, ya sea de la biblioteca propia o de su disponibilidad en instituciones públicas de I+D, fue un recurso fundamental.

También resultó de gran ayuda la participación en congresos y reuniones científicas internacionales especializadas en la investigación sobre interferón, como por ejemplo el Seminario Cubano sobre Interferón (1984 y 1986, Cuba), Congreso Internacional de Interferón (1986, Finlandia) y el Congreso Internacional de Inmunología (1989, Alemania).

Las relaciones de algunos de los profesionales de la firma en el ámbito científico internacional permitieron al grupo acceder a líneas celulares, cepas, bibliotecas de genes y otros biológicos a partir de contactos con investigadores radicados en prestigiosos centros públicos de investigación. Estas relaciones no eran de carácter formal o institucional sino más bien informal, generadas a través de contactos personales. A veces la firma recurrió incluso a la contratación de servicios de investigadores, por lo general argentinos. Estos se desempeñaron como asesores externos que proveían a la firma de información e incluso de material biológico (Criscuolo, et al., 1983 y Criscuolo, et al., 1987). De esta forma se accedió a información incorporada en el material biológico que fue clave tanto en la I+D como en el escalado de productos. Por ejemplo fue significativa la vinculación con el reconocido investigador argentino Dr. Francisco Baralle el cual se desempeñaba en el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB) y como profesor en la Universidad de Oxford, Inglaterra. A partir de la cual se avanzó en la expresión del interferón al facilitar material biológico como oligonucleótidos (secuencias cortas de ADN o ARN).

Es necesario resaltar que en esa época el material biológico que se utilizaba para trabajar sobre técnicas de la ingeniería genética circulaba con cierto grado de libertad (en comparación con la actualidad) entre los científicos especializados en biología molecular. El hecho de que Bio Sidus poseyera personal con carreras científicas (por ejemplo doctores en bioquímica) en laboratorios públicos le permitía acceder a material

para sus desarrollos en la firma. Por ejemplo, a través de esta estrategia la firma logró obtener una línea celular para titular con mayor precisión el interferón producido.

La firma biotecnológica comenzó a desarrollar los procesos para producir el interferón de manera recombinante cuando Genentech y Biogen ya habían hecho pública la información sobre esta molécula entre 1980-1981. En una primera instancia se trató de reproducir en el Laboratorio de Ingeniería Genética los experimentos descritos por aquellos laboratorios. Posteriormente se hicieron adaptaciones socio-técnicas al contexto local a partir de operaciones de resignificación de tecnologías. En la articulación de la información generada y difundida por diferentes medios y la experimentación en los laboratorios de la firma se llegó a introducir procesos originales de producción. La capacidad desarrollada para informarse de las diferentes fases del proceso de producción permitió al grupo incorporar elementos desarrollados por otros, y así evitar largas experimentaciones riesgosas y onerosas.

La firma buscó sistemáticamente disminuir riesgos a partir de la interacción previa con actores que tenían conocimientos claves sobre el desarrollo tecno-productivo que se planificaba incorporar. Por ejemplo, antes de iniciar la producción de la EPO en la planta, Bio Sidus tuvo una activa interacción con una firma que disponía de la molécula. Es decir, en una primera instancia investigadores de la firma se ponen en contacto con una firma norteamericana, a partir de esa interacción adquieren algunos conocimientos básicos sobre la molécula, aplicaciones, formas de fermentación, purificación, “cuellos de botella”, problemas a resolver, capacidades necesarias, etc. Luego de viajes a la planta de la firma extranjera deciden iniciar ese desarrollo, disminuyendo así tanto el riesgo económico (inversión en equipos, recursos humanos y financiamiento) como así también el riesgo científico-tecnológico que hubiera implicado iniciar por sí misma ese camino a partir de la sola lectura de papers.

También hubo una fertilización cruzada de aprendizajes. La experiencia en la producción de interferón vía leucocitaria fue fundamental para encarar la producción de interferón gamma a partir de linfocitos T y el desarrollo de interferón vía recombinante. Al dominar la tecnología para producir una proteína recombinante se puede reutilizar maquinaria (por ejemplo el fermentador) y recursos humanos para encarar la producción no solo de otras proteínas (interferón gamma, insulina humana recombinante, eritropoyetina) sino también de reactivos de diagnóstico por sondas de ADN. Así, progresivamente se disminuía el riesgo al iniciar un nuevo desarrollo.

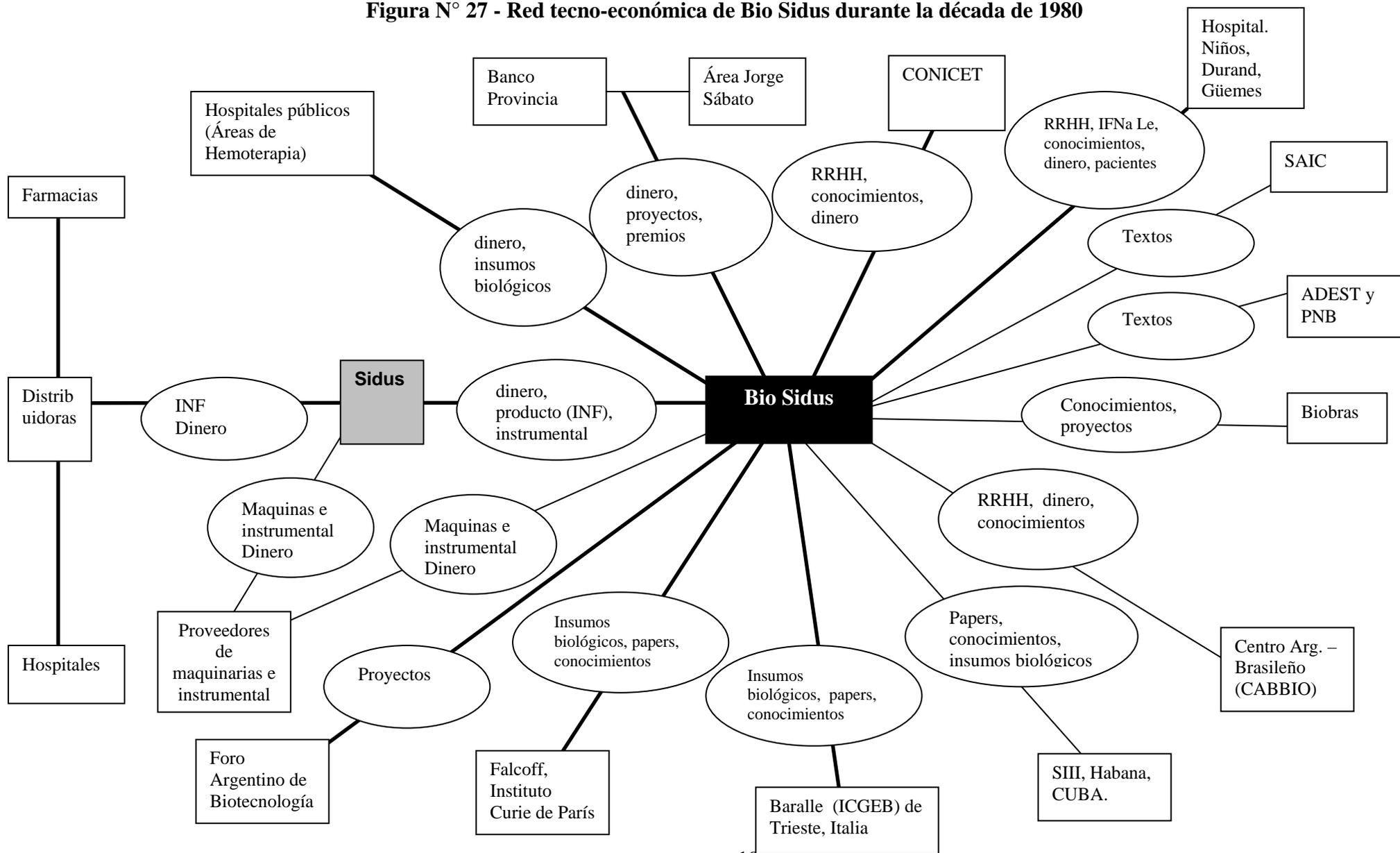
En principio, podría parecer llamativo que los profesionales de Bio Sidus no utilizaron la lectura de patentes para replicar desarrollos o procesos productivos. Según la información relevada, esto puede tener dos explicaciones. En primer lugar, la firme postura del grupo empresario de Sidus, durante las décadas de 1970 y 1980, de rechazar las patentes en el mercado farmacéutico. En segundo lugar, la escasa experiencia de trabajo en la industria farmacéutica de la mayoría de los profesionales, lo cual los orientaba solo a la lectura de *papers*.

Las líneas de desarrollo surgían a partir de varios caminos, propuestas de investigadores externos, derivaciones de investigaciones propias de la firma, la lectura de bibliografía especializada (tanto científica como de la industria farmacéutica) o de la imitación de los desarrollos de firmas de países desarrollados. Las líneas se continuaban y discontinuaban sin un criterio comercial claro, planificado y definido. No existía una instancia formal en donde en la decisión de avanzar en determinada línea de desarrollo participe personal con incumbencias en comercialización y/o regulaciones. En este sentido trabajaban como un laboratorio de investigación. Por ejemplo, en un momento la firma contó con un becario de la Academia de Medicina que trabajó para determinar la posible acción antiviral de un extracto de alga, terminó su beca y esa línea se abandonó.

3.3.3. ¿Redes de Bio Sidus o de los grupos?

Fueron tres los grupos sociales dentro de la empresa que hacen mapas de interés, intentan traducir intereses y se erigen como portavoces de determinados actores de acuerdo a sus intereses. Como resultado de los movimientos de alineamiento y coordinación producto de la acción de interesamiento de estos grupos, Bio Sidus se constituyó durante la segunda mitad de la década de 1980 en el nodo central de la red de la biotecnología industrial en la Argentina (Véase Figura N° 27).

Figura N° 27 - Red tecno-económica de Bio Sidus durante la década de 1980



Los celulares enrolaron fundamentalmente a médicos (mayormente dermatólogos) de centros públicos de investigación en la aplicación del interferón alfa leucocitario a pacientes afectados por virus herpes. Los investigadores externos aportaban sus conocimientos sobre la especialidad y pacientes, a cambio de evaluar los efectos de una droga de difícil acceso y de gran resonancia como el interferón.

Los moleculares, en cambio, se constituyeron en portavoces de organismos de financiamiento, tecnólogos, organismos de políticas de CyT y centros de investigación tanto del país como del exterior.

Los moleculares por ejemplo enrolaron a CONICET a partir de interesar tanto a sus directivos como a parte de sus investigadores para que participen de desarrollos y escalado de drogas recombinantes y diagnósticos. Mientras que Bio Sidus obtenía recursos humanos calificados y reconocidos en el ámbito de la medicina para trabajar en sus desarrollos, CONICET podía mostrar que contribuía a transferir conocimientos a firmas nacionales de biotecnología en un sector sensible como la salud humana. A su vez, la formación académica en el exterior y el perfil más “científico” de los moleculares les permitía enrolar por ejemplo a investigadores especializados en interferón nucleados en la red internacional SIII y obtener intermediarios como insumos biológicos y bancos de genes, y conocimientos para mejorar la producción de interferón tanto leucocitario como recombinante.

Los moleculares no se limitaban a trabajar dentro de las paredes del laboratorio o a interactuar solo con otros científicos. Iban del ámbito del laboratorio hacia los “problemas sociales” y “la política”, y de allí regresaban al laboratorio para volver a la arena política, tal como sucedió con el intento de producir insulina recombinante conjuntamente con Biobras.

Es decir que los moleculares a medida que avanzaba la década de 1.980, fueron realizando actividades que cada vez más grupos externos a la firma consideraban crecientemente importantes para sus intereses. Por ejemplo, diagnósticos moleculares, drogas para tratar el cáncer, utilización de técnicas de la ingeniería genética, entre otras.

A partir de contactos con personalidades reconocidas que ocupaban cargos públicos, o eran consultores relacionados al sector público, Bio Sidus, fundamentalmente por iniciativa de los moleculares, logró enrolar áreas de diseño o aplicación de políticas de ciencia y tecnología sobre las cuales buscaba influir para la

obtención de subsidios, créditos, recursos humanos y programas de promoción industrial. Pero esto no fue el producto deliberado de una política “hacia abajo” orientada por el grupo empresario. La construcción de la red fue producto en parte de las tensiones entre los moleculares y los celulares, es decir, no fue la estrategia planificada de una firma que define objetivos explícitos en un sentido y operacionaliza acciones para concretarlos. La incorporación de actores a la red como ADEST, la SECyT, el Banco Provincia de Bs. As., el CABBIO, el PNB fue en gran parte resultado de la iniciativa de búsqueda de aliados de los integrantes del Laboratorio de Ingeniería Genética en su lucha interna con los partidarios de las técnicas de cultivo de células, con el objetivo de convencer al grupo empresario de imponer su sistema productivo.

Pero el grupo de los moleculares enfrentó grandes dificultades en el intento de enrolar a algunos actores claves, lo cual contribuyó a su alejamiento de la firma. No tuvieron éxito en redefinir los intereses imputados a los oncólogos, al no contar con un producto que contuviera interferón recombinante alfa 2 antes que las multinacionales lo lanzaran en la Argentina. Por lo tanto, aquellos usuarios intermedios comenzaron a recetar el interferón de las multinacionales. Esta situación se vio agravada porque con los seminarios, estudios clínicos sobre interferón, charlas y publicaciones sobre esa proteína realizados durante una década por los moleculares en la Argentina, terminaron por facilitar claramente la introducción del interferón recombinante de Roche y Schering. Estas lo comercializaron a partir del año 1987 sin muchos problemas, porque la droga ya había sido muy promocionada en el medio local por Bio Sidus. Es decir, falló en el intento de enrolar a los oncólogos por no contar con el sistema de escalado de drogas recombinantes antes que la competencia. Es decir que la red que intentaban construir los moleculares se debilitó porque no se encontró la solución “ingenieril” para resolver el escalado.

El enrolamiento de algunos intermediarios y actores por parte de los moleculares era resignificado por el empresario. La incorporación de ciertos nodos a la red le permitía al empresario mejorar el prestigio del grupo Sidus, con ello las ventas tanto de los productos farmoquímicos como de los producidos por Bio Sidus. Como se mostró anteriormente, los moleculares lograron así por ejemplo enrolar al Banco Provincia y obtener financiamiento y premios. Luego esa traducción es reutilizada por el empresario para lanzar y ponerse al frente del FAB.

Bio Sidus pasó gradualmente de ser un intermediario indiferenciado de la red de Inmunquemia-Roffo a constituirse en el nodo central de esa red. Para eso en principio enroló a los actores que pertenecían a esa red como el IIM, las áreas de hemoterapia de los hospitales públicos y la SAIC. Sidus aportó su experiencia en comercialización, visitantes médicos, compras y marketing. Posteriormente fue enrolando a otros actores tanto nacionales como internacionales y extendiendo la red.

La red de Bio Sidus era extensa porque incluía nodos que fueron enrolados para realizar acciones de I+D. Los convenios y contratos de I+D buscaban avanzar en algunos desarrollos, hacer el escalado de proteínas, la realización de investigaciones clínicas y la obtención de insumos biológicos. Incluso sobre el final de esta fase comienzan a acercarse a la firma investigadores del sector estatal que buscaban producir y comercializar algunos desarrollos generados en laboratorios públicos. Por ejemplo hubo un grupo de investigadores de CONICET que cedió bacterias que producen un agente diagnóstico para que Bio Sidus lo desarrolle a nivel comercial (Díaz, 1989).

En resumen, como resultado del proceso descrito anteriormente, Bio Sidus logró una alta convergencia de la red de la industria biotecnológica argentina, tras el alineamiento y coordinación de diversos intermediarios (Véase Figura N° 27). El grado de convergencia de la red fue de tal magnitud hacia el final de la década de 1980 que se situaron a sí mismos como punto de pasaje obligatorio de la red. Es decir, si un banco quería financiar una firma de capitales argentinos productora de bienes con alto valor agregado tenía que recurrir a Bio Sidus. Si un gestor de la SECyT tenía la intención de convocar a científicos con altas credenciales académicas, que se desempeñaran en la industria biotecnológica argentina y que tuvieran interés en políticas de desarrollo industrial, debía recurrir a Bio Sidus. Si un dermatólogo reconocido investigador de CONICET quería realizar un ensayo clínico sobre sus pacientes para evaluar interferón debía pasar por Bio Sidus. De esta manera, Bio Sidus se convirtió para fines de la década de 1980 en el portavoz y nodo central de la red de la industria biotecnológica de la Argentina.

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

Bio Sidus influenciaba en el marketing de Sidus. El personal responsable del marketing de Sidus buscaba cómo utilizar mejor la imagen de Bio Sidus como herramienta de promoción de los productos del grupo de empresas. Esta fue una operación planificada del grupo empresario desde los inicios de la década de 1980 que se acentuó durante la segunda fase.

Es posible afirmar que la empresa farmacéutica aumentó sus ventas debido al prestigio que construyó en el ámbito biomédico y farmacéutico argentino apoyándose en reforzar el concepto de contar con una firma de biotecnología en su grupo. Es decir que el marketing de la firma biotecnológica como empresa que utilizaba las modernas técnicas de la ingeniería genética y la biología molecular para producir, entre otras drogas, un fármaco que iba a permitir terminar con el cáncer favorecía las ventas de los productos farmoquímicos de Sidus¹²⁹. Esto en base a las fuentes recogidas fue una estrategia consciente desde el comienzo de la década de 1980.

Sidus utilizaba la imagen de Bio Sidus para aumentar la venta de los productos “tradicionales”. Es imposible cuantificar los réditos económicos de esa estrategia. Pero, en base a la información relevada es muy posible que haya sido así.

También es de presumir que el márketing de Bio Sidus favoreció a que Sidus logre una importante cantidad de representaciones, que le permitieron fabricar en Argentina productos de firmas extranjeras como Merck de Alemania y Robapharm de Suiza. De hecho si bien es cierto que durante la década de 1980 la mayoría de los laboratorios nacionales grandes y medianos crecieron, Sidus fue uno de los que más avanzó en el ranking de facturación en estos años, pasó del puesto N° 25 en 1983 al N° 12 en 1987.

Box N° 13

Industria Farmacéutica en Argentina durante la década de 1980

Continuando con una tendencia iniciada en la década de 1970, durante la década de 1980 se fue consolidando un modelo que favoreció la expansión de las firmas de capital nacional frente a las transnacionales. Esto se vio facilitado por una estrategia empresarial que combinaba una

¹²⁹ Tal es así que los vendedores de productos farmacológicos de la farmacéutica manifestaban en su *speech* que en el grupo trabajaban biotecnólogos que incluso mejoraban la calidad de los productos de origen farmoquímico.

orientación hacia las duplicaciones y una agresiva inversión y logística en comercialización (Pfeiffer y Campins, 2002).

De esta manera algunas empresas de capitales argentinos pudieron producir localmente materias primas farmacéuticas o principios activos de uso terapéutico a partir de la instalación de plantas de química fina. Este proceso se fue favorecido por tres elementos.

a) ausencia de patentabilidad de fármacos; b) altos aranceles de importación para las materias primas farmacéuticas y principios activos; c) emisión de certificados de registros de producto por la Secretaría de Salud Pública autorizando a las firmas nacionales a lanzar nuevos productos al mercado, aun antes que la propia empresa titular de la patente respectiva a nivel mundial comercializara dicho producto en Argentina (Katz, 1997. 69).

Ante el avance de los laboratorios argentinos, los altos costos nacionales y la creciente inseguridad interna para realizar inversiones, algunos laboratorios multinacionales que habían logrado un nivel significativo de producción farmo-química en el país deciden irse.

Al estar congelados los precios de los medicamentos los laboratorios nacionales que tenían una mayor facilidad para obtener certificados de productos lo que hacían era cambiar la presentación de los fármacos, por ejemplo incluyendo menos dosis y manteniendo el precio. Estas maniobras eran más difíciles para los laboratorios multinacionales, esta fue una de las razones para irse del país. Tal es el caso de Merck, Squibb, Lepetit y Pfizer.

Esta situación favoreció el crecimiento relativo de los laboratorios nacionales y superaron a los multinacionales en el reparto del mercado argentino. Aumentaron progresivamente su porcentaje de ventas en el mercado local, tal es así que en 1980 entre las 10 primeras firmas del ranking de ventas, 7 eran de capital nacional y solo 3 eran subsidiarias de firmas transnacionales. En 1989 los laboratorios nacionales pasan a controlar más del 58% del mercado farmacéutico local, contra sólo un 45% en 1980 cuando estaba dominado por las subsidiarias de los laboratorios extranjeros (Katz, 1997). Incluso dos laboratorios nacionales, Roemmers S. A. (6.3% de participación relativa en las ventas) y Laboratorios Bago (5.5% de participación relativa en las ventas), ocuparon el primer y segundo lugar en el mercado interno en 1984.

Otra tendencia importante de este sector durante la década de 1980 fue la concentración, en 1984 las 20 primeras empresas producían el 50% de las ventas.

Una de las actividades que desarrollaron fundamentalmente los moleculares fue la organización de reuniones científicas y tecnológicas tanto en ámbitos científicos como en espacios propios de la industria local. Incluso este tipo de actividades se llegaron a realizar en la misma planta de Bio Sidus, primero en Bernal y después en la Capital Federal. Por ejemplo en 1986 se llevó a cabo en Bio Sidus la jornada denominada “Visión de la Ingeniería Genética en la Argentina” y en 1987 el “Primer Congreso Argentino de Interferón”.

Además, se continuó con la invitación de científicos reconocidos para que visiten los laboratorios de Bio Sidus y brinden algún seminario interno para la capacitación del personal. Estas actividades, promovidas fundamentalmente por el Director General y el grupo de los moleculares se hacían con la intención de i) favorecer el aprendizaje sobre temas científicos, económicos, legales y de patentes de actualidad, ii) encaminar las decisiones estratégicas de la firma hacia las inquietudes del grupo de los moleculares y iii) mejorar el relacionamiento político-institucional de la firma. De esta manera se esperaba orientar las estrategias y adquirir capacidades en temas “no científicos” como regulaciones, comercialización de medicamentos y gestión del

conocimiento científico. Esto se enmarcaba en que los moleculares creían que estaban construyendo en Bio Sidus una “fábrica de tecnología”.

El empresario resignificaba las visitas a la planta de científicos y tecnólogos de renombre. Este tipo de encuentros eran ampliamente promocionados por Sidus a través de revistas de la industria y utilizadas por el grupo empresario para mejorar la imagen de Sidus a partir del marketing de Bio Sidus como firma del sector farmacéutico integrada por científicos que hacen productos novedosos. Esto contribuía a su vez a aumentar su peso en el mercado y reconocimiento ante los organismos regulatorios y de política científica y tecnológica.