



Pita, Juan José

La industria biofarmacéutica argentina y los entramados locales de innovación y aprendizaje tecnológico. Impactos de los cambios en las estrategias empresariales en el período 2000-2020.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución - No Comercial - Sin Obra Derivada 2.5
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ar/>

Documento descargado de RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes de la Universidad Nacional de Quilmes

Cita recomendada:

Pita, J. J. (2024). *La industria biofarmacéutica argentina y los entramados locales de innovación y aprendizaje tecnológico. Impactos de los cambios en las estrategias empresariales en el período 2000-2020. (Tesis de doctorado). Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina. Disponible en RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes*
<http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/4659>

Puede encontrar éste y otros documentos en: <https://ridaa.unq.edu.ar>

La industria biofarmacéutica argentina y los entramados locales de innovación y aprendizaje tecnológico. Impactos de los cambios en las estrategias empresariales en el período 2000-2020.

TESIS DOCTORAL

Juan José Pita

jjpita1@gmail.com

Resumen

Este trabajo aborda a los entramados de empresas e instituciones de ciencia y tecnología articulados en torno a procesos de desarrollo de productos biofarmacéuticos en la Argentina, en especial los denominados biosimilares. Esto lleva a la identificación de un conjunto acotados de áreas locales donde se radican los principales actores involucrados en este proceso, es decir entramados biotecnológicos locales articulados en desarrollos tecnológicos de grupos biofarmacéuticos que trascienden dicho espacio local. Se busca estudiar cómo variaron estos entramados a partir de las diversas estrategias de los grupos empresario líderes que impulsaron cada uno de estos desarrollos, desde la década de 1990 hasta los primeros años 2020. Explicar la dinámica de estos entramados locales lleva a plantear interrogantes sobre un proceso más general de los cuales aquellos resultan expresión espacial. Se trata de cómo se produce y organiza la innovación y el aprendizaje tecnológico en el capitalismo contemporáneo, en una etapa caracterizada por la consolidación del proceso de diferenciación tecnológica del capital. Este trabajo aporta al estudio de este interrogante principal a partir de una propuesta de complementación analítica con el abordaje de la geografía económica de las proximidades, que permite descomponer el fenómeno de la espacialidad en varias dimensiones, y elementos de enfoques neo-schumpeterianos como el ciclo de los paradigmas tecnológicos y la teoría de la firma en contexto de cambio tecnológico, que posibilitan el análisis en profundidad de las formas más concretas del despliegue espacial de la diferenciación del capital. El objetivo general de este trabajo es, justamente, analizar cómo se expresa el proceso de diferenciación tecnológica del capital en la reconfiguración de las estrategias de los grupos biofarmacéuticos, y su efecto en la dinámica de los entramados locales de innovación y aprendizaje tecnológico durante las primeras dos décadas del siglo XXI en la Argentina. Los objetivos específicos son: i) desarrollar una caracterización del sector que explicita los

efectos del proceso de diferenciación tecnológica del capital y su evolución en el tiempo, e identificar las estrategias empresarias en la industria biofarmacéutica local; ii) identificar las distintas formas organizacionales y arreglos institucionales de los entramados locales, las capacidades, aprendizajes y bases de conocimiento de sus actores; iii) y reflexionar sobre las categorías analíticas de proximidades, es especial sobre los determinantes de su dinámica y su relación con la diferenciación tecnológica del capital y la evolución de los paradigmas tecnológicos.

***Doctorado en Desarrollo Económico – Universidad
Nacional de Quilmes***

Febrero de 2024

Título: *La industria biofarmacéutica argentina y los
entramados locales de innovación y aprendizaje
tecnológico. Impactos de los cambios en las estrategias
empresariales en el período 2000-2020.*

Autor: *Juan José Pita*

Director: *Pablo Lavarello*

Directora de beca doctoral CONICET: *Graciela Gutman*

*Lugar de trabajo: Centro de Estudios Urbanos y Regionales
– Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas*

A Eva, Mamá, Papá, Manuela, Francisco y Carla

Agradecimientos.

En primer lugar, quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis directores de tesis, Graciela Gutman y Pablo Lavarello, por su dedicación a lo largo de mi beca doctoral y su generosidad aún antes de esta. Su compromiso con la dirección de esta investigación y la calidad de las discusiones que hemos mantenido han sido fundamentales en mi formación académica.

También deseo agradecer a la terna del Jurado, Janaina Ruffoni, Federico Stezano y Germán Herrera Bartis, por sus valiosos comentarios y sugerencias que han contribuido a mejorar este trabajo.

Debo reconocer a todas las personas que accedieron a ser entrevistadas en el marco de esta Tesis, mi agradecimiento por hacer posible una fuente de información indispensable para este trabajo.

Agradezco a mis compañeros y compañeras del taller de lectura crítica de El Capital, donde participaron miembros del CEUR y de la UNGS. Este espacio reflexivo fue esencial para abordar las problemáticas planteadas en mi investigación.

Asimismo, a los y las docentes de la Carrera de Licenciatura en Economía de la UBA y del Programa de Doctorado en Desarrollo Económico de la Universidad Nacional de Quilmes (DDE-UNQ) por su contribución a mi formación.

Para el desarrollo de esta tesis, la beca interna del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) fue fundamental.

Quiero agradecer a mis colegas del Centro de Estudios Urbanos y Regionales (CEUR-CONICET) por su apoyo y sobre todo por la calidad humana que tuve la suerte de compartir en dicho lugar de trabajo. Entre mis compañeros del CEUR y el DDE-UNQ, quiero destacar a Eliana y Martín, compañeros y amigos que escucharon mis reflexiones y discusiones relacionadas con la tesis.

En el camino que me llevó a dedicarme a esta tesis, debo mencionar a dos amigos y compañeros de militancia en la agrupación El Germen: a Guido, con quien incursioné en el estudio de la industria biofarmacéutica, y a Pato, con quien compartí mi primera experiencia en investigación.

Agradezco profundamente el apoyo incondicional de mi compañera, Eva, y de mi familia, en especial a mi madre y padre, Lucy y Miguel, mi hermano y mi hermana, Francisco y Manuela, mi tía Carla, y a Mikina. Sin ellos y ellas, nada de esto habría sido posible.

A mis amigos Aitor, Gonzalo, Pancho, Mauricio y Fede.

Por las alegrías colectivas, al glorioso Club Atlético River Plate, y a la Selección Argentina Campeona del Mundo en año 2022.

Por último, inspiraciones de un mundo mejor y más justo, a Néstor y Cristina, y a *los 30 mil*, siempre presentes.

Contenido

PARTE I	8
Capítulo 1. Introducción	8
1. El objeto de investigación: los entramados de actores locales en torno al desarrollo y producción de biosimilares en la Argentina.	8
2. La problemática: la diferenciación tecnológica del capital y su expresión espacial.	9
3. Las hipótesis que conducen la investigación.	10
4. El objetivo general y los objetivos específicos de la Tesis.	11
5. La estrategia metodológica: estudio de casos múltiples para cualificación de las hipótesis.	11
6. La organización de la Tesis.	12
Capítulo 2. Marco teórico. Interrelación entre las actividades innovativas en entramados locales y el proceso de diferenciación tecnológica del capital	18
2.1. Introducción.	18
2.2. La innovación tecnológica y la diferenciación del capital.	20
2.2.1. Valor, valor mercantil y diferenciación del capital.	21
2.2.2. La diferenciación tecnológica del capital.....	23
2.2.3. Los subsistemas de acumulación de capital y los circuitos de innovación.	27
2.3. El ciclo de vida de las trayectorias tecnológicas.	30
2.4. Estudio de las formas concretas del capital diferenciado: aportes de la teoría de la firma evolucionista y estrategias empresariales.....	33
2.5. La dimensión geográfica-local en los procesos de innovación.....	36
2.5.1. El abordaje de las proximidades.....	38
2.5.2. La dinámica de las proximidades.....	43
2.6. El capital potenciado como movilizador de las proximidades y su condicionamiento por el ciclo de los paradigmas tecnológicos.	45
Capítulo 3: Metodología	49
3.1. Introducción.	49
3.2. Estrategia metodológica.	50
3.2.1. Estrategia del abordaje empírico.....	50
3.2.2. Criterios para la selección de áreas y casos de estudio.	54
3.2.3. Fuentes de datos.	55
3.3. Casos de estudio, proximidades y entrevistas.....	57
3.3.1. Criterios metodológicos para la identificación y medición de las proximidades.	57
3.3.2. Período a estudiar y ventanas temporales para el análisis.	59
3.3.3. Factibilidad.	59
PARTE II	61

Capítulo 4: la biotecnología moderna en salud humana a nivel mundial como espacio de expansión para el capital potenciado. Oportunidades y límites para economías periféricas semi-industrializadas.	61
4.1. Introducción.	61
4.2. La “revolución biotecnológica” a nivel internacional. Emergencia del sector, reconfiguración, carácter “pre-paradigmático” y elementos de madurez.	62
4.3. La industria biofarmacéutica como espacio de expansión del capital tecnológicamente potenciado. El oligopolio mundial biofarmacéutico.	69
4.4. El segmento de los biosimilares como espacio transitorio de potenciación parcial del capital. Adopción e imitación temprana creativa, dos vías distintas de potenciación parcial.	77
4.5. A modo de síntesis: esquema del capital tecnológicamente diferenciado en el sector biofarmacéutico atravesado por elementos pre-paradigmáticos de la biotecnología.	81
Capítulo 5. La industria biofarmacéutica en la Argentina.	85
5.1. Introducción.	85
5.2. Surgimiento del sector biofarmacéutico en la Argentina.	86
5.3. Segunda etapa del sector en el país: nuevos productos y cambios en los umbrales regulatorios.	88
5.4. Composición actual de la industria biofarmacéutica.	94
5.5. Principales trayectorias empresariales en biosimilares y sus estrategias asociadas.	95
5.6. Una aproximación a los entramados locales biofarmacéuticos.	97
PARTE III.	101
Capítulo 6. Entramados biotecnológicos en el desarrollo de biosimilares de primera generación.	101
6.1. Introducción.	101
6.2. Caso 1. Biosidus, la experiencia pionera de entrada muy temprana en el mercado de biosimilares de primera generación.	101
6.3. La dinámica de las proximidades en la entrada temprana a primera generación de biosimilares.	105
6.4. Principales enseñanzas a partir del caso de estudio sobre la dinámica de las proximidades.	110
Capítulo 7. Entramados biotecnológicos en el desarrollo de biosimilares de segunda generación.	112
7.1. Introducción.	112
7.2. Caso 2. Entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares.	112
7.2.1. Trayectoria empresarial y tecnológica.	112
7.2.2. La dinámica de las proximidades en la entrada secuencial de primera a segunda generación.	115
7.2.3. Principales enseñanzas a partir del caso de estudio sobre la dinámica de las proximidades.	119

7.3. Caso 3. Entrada con salto de etapas a segunda generación de biosimilares.....	120
7.3.1. Trayectoria empresarial y tecnológica de entrada con salto de etapas a segunda generación.....	120
7.3.2. Dinámica de las proximidades en la trayectoria de salto de etapas a segunda generación.....	124
7.3.3. Principales hallazgos del caso.	128
Capítulo 8. Reflexiones en base a los casos de estudio. La dinámica de las proximidades como manifestación territorial de la diferenciación tecnológica del capital y su desenvolvimiento en el ciclo del paradigma biotecnológico.	130
8.1. Introducción.	130
8.2. Comparación entre las hipótesis, generales y específicas, y el patrón que surge de los casos de estudio. Explicación de las divergencias.....	130
8.2.1. Hipótesis específica 1.....	131
8.2.2. Hipótesis específica 2.....	132
8.2.3. Hipótesis específica 3.....	132
8.2.4. Hipótesis específica 4.....	134
8.3. Discusiones y cualificaciones teóricas que abren los casos de estudio.....	135
8.3.1. Principales reflexiones sobre el marco de proximidades desde la perspectiva de la diferenciación tecnológica del capital y el desenvolvimiento del paradigma biotecnológica.	135
8.3.2. Sobre la necesidad de refinar el marco de diferenciación del capital: adopción, imitación creativa, diferencias y aspectos comunes. La cuarta función genérica del trabajo productivo humano.....	137
8.3.3. El ciclo de vida de los paradigmas tecnológicos: la “envolvente” de una multiplicidad de ciclos tecnológicos. La biotecnología en salud humana, entre las oleadas biotecnológicas y las generaciones de productos. El problema de la modularización.	138
8.4. Reflexiones sobre la condición periférica. Implicancias para el desarrollo argentino y los entramados locales.....	140
Capítulo 9. Conclusiones.	145
9.1. La potencia de la Economía Política Crítica para comprender la innovación y el aprendizaje tecnológico cuando se incorporan los aportes neo-schumpeterianos y evolucionistas.....	145
9.2. La forma concreta del proceso de diferenciación del capital en el sector biofarmacéutico, y la particularidad de segmento de los biosimilares.	146
9.3. La manifestación en la Argentina del proceso de diferenciación en la industria biofarmacéutica, y el rol de la imitación temprana y creativa.	147
9.4. Principales enseñanzas de la experiencia de los tres casos líderes en el desarrollo de biosimilares en la Argentina.	149
9.5. La cualificación de las hipótesis de trabajo.....	152
9.6. Elementos de cualificación de categorías y conceptos del marco teórico propuesto... ..	154

9.7. Reflexiones finales sobre la condición periférica, la biotecnología y el desarrollo económico de la Argentina.....	157
Anexo 1. Empresas e instituciones entrevistadas.....	161
Anexo 2. Guía de entrevista a empresas.....	163
Anexo 3: Clasificación de posiciones aduaneras de medicamentos biotecnológicos y biológicos utilizada en bases de comercio exterior.....	165
Anexo 4. Fuentes de datos financieros de empresas biofarmacéuticas multinacionales.	170
Anexo 5. Abreviaturas y acrónimos.	172
Bibliografía.....	175

PARTE I

Capítulo 1. Introducción.

1. El objeto de investigación: los entramados de actores locales en torno al desarrollo y producción de biosimilares en la Argentina.

La biotecnología moderna emerge en el último cuarto del siglo pasado, a nivel mundial, como una de las principales promesas tecnológicas para la solución de una amplia gama de problemas en distintos campos de aplicación, desde la producción de alimentos y la salud humana y animal hasta la producción de energía y nuevos materiales (Zika et al., 2007). En términos económicos, la literatura señala que las aplicaciones industriales de la biotecnología moderna surgieron como respuesta a las restricciones que enfrenta la acumulación de capital a nivel global con la crisis del paradigma tecno-económico dominante en la segunda posguerra, basado en la energía barata del petróleo y la provisión de insumos de uso difundido por la industria química (Gutman & Lavarello, 2014c). Las expectativas sobre la biotecnología aún no se cumplieron cabalmente, pero igualmente tuvo un impacto reestructurante en algunas industrias particulares. Entre ellas están las industrias vinculadas a la salud humana, y la farmacéutica en particular, a su vez señalada como clave en la incorporación y difusión de los avances de la base de conocimientos biotecnológica en general¹ (Pisano, 2006b). Así, la industria biofarmacéutica se transformó en un espacio estratégico de acumulación de capital para grandes empresas devenidas multinacionales, varias provenientes de la farmo-química tradicional y también algunas de origen especializado en las nuevas biotecnologías. En ese escenario, y desde la periferia del sistema mundial, la Argentina respondió aprovechando la ventana de oportunidad abierta por el nuevo paradigma tecnológico a partir de las capacidades acumuladas en su sistema científico y su base industrial, conformando un segmento de empresas biotecnológicas imitadoras de las novedosas moléculas que llegaban al mercado (Bercovich & Katz, 1990; Díaz et al., 2006; Gutman & Lavarello, 2018; Lavarello & Gutman, 2018a).

Precisamente, el presente trabajo aborda a los entramados de empresas e instituciones de ciencia y tecnología articulados en torno a procesos de desarrollo de productos biofarmacéuticos en la Argentina, en especial los denominados biosimilares. Esto lleva a la identificación de un conjunto acotado de áreas locales donde se radican los principales actores involucrados en este proceso, es decir entramados biotecnológicos locales articulados en desarrollos tecnológicos de grupos biofarmacéuticos que trascienden dicho espacio local. Se busca estudiar cómo variaron estos entramados a partir de las diversas estrategias de los grupos empresario líderes que impulsaron cada uno de estos desarrollos, desde la década de 1990 hasta los primeros años 2020.

Este proyecto de investigación es resultado de la confluencia de dos propuestas. Por un lado, la idea de profundizar el estudio de la industria biofarmacéutica a partir del potencial que brinda la teoría de la diferenciación tecnológica del capital (Levin, 1997). La literatura que analizó este

¹ Como se verá más adelante, en especial en el Capítulo 4, el surgimiento de empresas especializadas en biotecnología en salud humana permitió, desde fines de la década de 1970, innovaciones tanto incrementales como radicales en los procesos de producción de proteínas a escala industrial y la producción de nuevas moléculas, identificación de nuevos blancos y tratamiento terapéuticos y preventivos (Zika et al., 2007; Pisano, 2006b).

sector, a nivel internacional pero también en la Argentina (entre otros Pisano, 2006b; Díaz et al., 2006; Gutman & Lavarello, 2014c; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b), se basó mayormente en aportes neo-schumpeterianos sobre teoría de la firma y el cambio tecnológico. El tipo de configuración de la estructura industrial que describen estos estudios tienen una semejanza notable con la estructura diferenciada del capital industrial propuesta por Levin, lo que daba la pauta para que, desde un enfoque basado en la Crítica de la Economía Política, pudiera explorarse y comprender el trasfondo a nivel de las transformaciones en la acumulación capitalista de los fenómenos más novedosos en la economía global, como lo acontecido con la emergencia de la biotecnología moderna. Por el otro lado, un conjunto de discusiones en torno a las categorías de proximidades proveniente de la geografía económica evolucionista, que se dieron en el marco del Proyecto Unidad Ejecutora (PUE) CEUR-CONICET *“Tecnologías transversales, actividades difusoras de conocimiento y políticas de desarrollo en el territorio: biotecnología, TIC y Metalmecánica”*, brindaron un marco analítico que permitía, releído desde el marco de la diferenciación del capital, el estudio en profundidad de los circuitos innovación y su manifestación espacial. Así se gestó el proyecto de investigación de esta Tesis, que aborda la dimensión territorial asociada a las principales trayectorias del sector biofarmacéutico en la Argentina durante las últimas décadas, a partir de explorar la potencia de la Economía Política Crítica cuando se incorporan al estudio de sus formas concretas algunos de los elementos analíticos más relevantes de enfoques de origen neo-schumpeterianos y evolucionistas.

2. La problemática: la diferenciación tecnológica del capital y su expresión espacial.

La pregunta inicial es, entonces, cómo encarar el estudio de un conjunto de actores locales vinculado a un sector tecnológicamente muy dinámico y “basado en la ciencia”, en un país perteneciente a la periferia del sistema capitalista. Explicar la dinámica de estos entramados locales lleva a plantear interrogantes sobre un proceso más general de los cuales aquellos resultan expresión espacial. Se trata de cómo se produce y organiza la innovación y el aprendizaje tecnológico en el capitalismo contemporáneo, en una etapa caracterizada por la consolidación del proceso de diferenciación tecnológica del capital (Levin, 1997). El interrogante general es, de hecho, cómo se manifiesta espacialmente dicho proceso, en particular el despliegue de los circuitos y redes de innovación y aprendizaje tecnológico programados por el capital potenciado.

Este trabajo aporta al estudio de este interrogante principal a partir de una propuesta de complementación analítica con el abordaje de la geografía económica de las proximidades (Boschma, 2005; Rallet & Torre, 2000), que permite descomponer el fenómeno de la espacialidad en varias dimensiones, y elementos de enfoques neo-schumpeterianos como el ciclo de los paradigmas tecnológicos (Dosi, 1982; Pérez & Soete, 1988) y la teoría de la firma en contexto de cambio tecnológico (R. R. Nelson, 1991; R. Nelson & Winter, 1982; D. Teece, 1986; D. J. Teece et al., 1997), que posibilitan el análisis en profundidad de las formas más concretas del despliegue espacial de la diferenciación del capital. Esto, a su vez, debe cualificarse a partir de diferenciaciones secundarias del capital industrial reducido que resultan claves para territorios periféricos, a partir de las especificidades de la imitación temprana y creativa (Kim, 1997; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b) como forma de adopción tecnológica de capitales parcialmente potenciados con origen en países periféricos semi-industrializados, como la Argentina.

Como se verá, “la empírea” le devuelve la pregunta a la teoría, obliga a que ésta se a interpelada -o se transforme-. Es en ese ida y vuelta de lo general a lo particular y de lo particular a lo general, puede pensarse, que está el principal aporte de esta Tesis. Se necesita una propuesta teórica que permita comprender cuál es el fenómeno subyacente detrás de la conformación y evolución de determinadas tramas de actores que aportan al desarrollo y producción de biomedicamentos, cuáles son sus momentos necesarios y sus condicionantes. Así, las respuestas que se busquen para explicar cómo y porqué un conjunto de actores en una región particular siguió una trayectoria determinada y para evaluar el impacto de la reconfiguración de las estrategias empresariales en estas tramas, necesariamente obliga a rever la propuesta teórica y precisar categorías y conceptos.

3. Las hipótesis que conducen la investigación.

La hipótesis marco que responde a la pregunta problema y el interrogante generales es que la dinámica adoptada por los entramados locales en torno a procesos de aprendizaje e innovación tecnológica es la expresión espacial multidimensional del desenvolvimiento del proceso de diferenciación tecnológica del capital en determinadas trayectorias o paradigmas tecnológicos. Esto a su vez se puede descomponer en dos hipótesis generales y cuatro específicas:

Hipótesis general 1. La doble diferenciación. Las estrategias basadas en el desarrollo imitativo temprano o “creativo” son una forma concreta del proceso de diferenciación tecnológica del capital a partir de un espacio de entrada estructural, limitado y transitorio, abierto por el estadio pre-paradigmático de la biotecnología, que lleva a los actores involucrados a consolidarse en lugares de distinta jerarquía en la cadena del sector. Opera una doble diferenciación:

Hipótesis específica i): a nivel de los grupos líderes globales y los grupos locales, donde los primeros operan como capitales tecnológicamente potenciados con ventajas financieras, tecnológicas y regulatorias asociadas a su acceso privilegiado a las oportunidades de ciencia y tecnología (CyT) de frontera y su capacidad de incidir en la definición del marco regulatorio, mientras que los segundos funcionan como capitales reducidos de avanzada², compensando parcialmente estas desventajas al aprovechar ventanas de oportunidad para imitadores tempranos a partir de su experiencia en bioprocesos y cultivos celulares, su acceso a la infraestructura de CyT de la región, así como el aprendizaje regulatorio en conjunto con las autoridades locales.

Hipótesis específica ii): entre los grupos locales con capacidad de diferenciación tecnológica parcial³ y las firmas y organismos de CyT que forman parte de los sistemas locales de innovación y aprendizaje tecnológico, que brindan las condiciones de diferenciación (parcial) de los primeros a través de proveer su experiencia en cultivos celulares, analítica y recursos humanos altamente calificados en disciplinas vinculadas a la biotecnología moderna.

Hipótesis general 2. Expresión espacial del proceso de diferenciación tecnológica del capital: transitoriedad en los requerimientos de proximidades para desarrollos biotecnológicos imitativos. Desde el punto de vista de la geografía económica evolucionista existen distintas

² La categoría de capitales reducido “de avanzada” se desarrolla en el apartado 2.2.2. del Capítulo 2.

³ Refiera a capitales reducidos “tipo II de avanzada”, ver apartado 2.2.2, Capítulo 2.

dimensiones de proximidad -geográfica (físico-espacial), organizacional, institucional, cognitiva, social-, cuya importancia relativa para el desarrollo de actividades innovativas varía en distintas fases a partir de su movilización por los capitales parcialmente potenciados.

Hipótesis específica iii): Los proyectos de I+D, el aprendizaje tecnológico y la generación de complementariedades con la manufactura suelen estar acompañados en una primera instancia de una alta proximidad geográfica, mientras que en una segunda instancia - con ciclos tecnológicos y de generaciones de productos más maduros o consolidados- cobra mayor relevancia la proximidad organizacional, donde diferentes tipos de articulaciones como redes y alianzas, o integración vertical en grupos empresarios, pueden combinarse con menores niveles de co-localización.

Hipótesis específica iv): Sin embargo, la necesidad permanente de re-innovar de los grupos empresarios que buscan sostener la diferenciación tecnológica parcial a partir de estrategias imitativas autónomas, en conjunción con la aparición sucesiva de nuevas oleadas biotecnológicas que recrean el desafío del aprendizaje tecnológico, dan lugar a un tercer momento donde se rejerarquiza la proximidad geográfica, no como condición necesaria ni suficiente, sino como habilitante y facilitadora de las otras dimensiones de proximidades⁴.

4. El objetivo general y los objetivos específicos de la Tesis.

A partir de lo anterior, el objetivo general de este trabajo es, justamente, analizar cómo se expresa el proceso de diferenciación tecnológica del capital en la reconfiguración de las estrategias de los grupos biofarmacéuticos, y su efecto en la dinámica de los entramados locales de innovación y aprendizaje tecnológico durante las primeras dos décadas del siglo XXI en la Argentina⁵. Los objetivos específicos son:

- (i) desarrollar una caracterización del sector que explicita los efectos del proceso de diferenciación tecnológica del capital y su evolución en el tiempo, e identificar las estrategias empresarias en la industria biofarmacéutica local;
- (ii) identificar las distintas formas organizacionales y arreglos institucionales de los entramados locales, las capacidades, aprendizajes y bases de conocimiento de sus actores;
- (iii) y reflexionar sobre las categorías analíticas de proximidades, es especial sobre los determinantes de su dinámica y su relación con la diferenciación tecnológica del capital y la evolución de los paradigmas tecnológicos.

5. La estrategia metodológica: estudio de casos múltiples para cualificación de las hipótesis.

En función del marco conceptual adoptado, las hipótesis de trabajo y los objetivos, como estrategia metodológica general se opta por un estudio de casos múltiples longitudinal para cualificar las hipótesis, dada la estrecha relación que existe entre el fenómeno a estudiar y el contexto competitivo (Rohlfing, 2012; Yin, 2003). Es central que las hipótesis y el enfoque teórico

⁴ En términos cronológicos, cabe la posibilidad de que este tercer momento se superponga con los dos primeros.

⁵ Aunque las trayectorias concretas llevarán en algún caso a remontar el análisis hasta las décadas de 1980 y 1990.

que las sustenta permitan establecer claramente la unidad de análisis y las regularidades empíricas en que se manifiesta. Es por esto que el orden expositivo de esta Tesis, luego de presentada la problemática y plantear los objetivos, avanza sobre la definición del marco teórico de donde se desprenden las hipótesis, y posteriormente se presenta la estrategia metodológica.

Así, este trabajo se inclina por un tipo de investigación que busca cualificar hipótesis a partir del trabajo empírico, y que esto, a su vez, realice un aporte para refinar el marco teórico que sustenta dichas hipótesis. Como señala Yin (2003), se trata de una “generalización analítica” del caso de estudio a la teoría. A su vez, se optó por un estudio de casos múltiples, dado que el tipo de interrogantes e hipótesis busca captar continuidades y cambios de etapas o fases al interior de cada caso, y a su vez captar diferencias entre las trayectorias de los distintos casos. Como resultado de lo anterior, se buscaba identificar la adecuación del patrón *–pattern matching–* de evolución de empresas o grupos con distintas secuencias de entrada en el mercado biofarmacéutico y su articulación con la infraestructura local de ciencia y tecnología, al patrón que surge de las hipótesis de diferenciación tecnológica y su expresión espacial en la transitoriedad de los requerimientos de proximidades.

6. La organización de la Tesis.

Con lo anterior en vista, esta Tesis se estructura en tres partes y nueve capítulos. La primera parte abarca este capítulo introductorio, el desarrollo del marco teórico y la estrategia metodológica, la segunda incluye el estudio de la conformación de la industria biofarmacéutica a nivel global y nacional, y la tercera parte aborda los casos de estudio y las enseñanzas y reflexiones que se desprenden de ellos y del desarrollo en las partes anteriores, y cierra con un capítulo de conclusiones. A continuación se describe esta estructura.

Parte I

Como se adelantó en la presentación de la problemática general, el primer paso para abordar los objetivos mencionados es establecer un encuadre teórico que permita estudiar el vínculo entre la dinámica innovativa en determinados entramados locales y las estrategias empresariales de grupos biofarmacéuticos que trascienden el espacio local. A este problema está dedicado el **Capítulo 2** de esta Tesis, donde la problematización del objeto de estudio lleva a la conceptualización de otros dos niveles: el rol de la innovación tecnológica en el proceso de acumulación de capital y las trayectorias tecnológicas en la que se desempeñan las firmas del sector, en ambos casos contemplando las especificidades de la industria biotecnológica. Esto implicó el desafío de poner en juego categorías y conceptos teóricos provenientes de distintas corrientes, y la necesidad de introducir cierta modificación del marco proveniente de la literatura.

Se postulará como marco la teoría de la diferenciación tecnológica del capital (Levin, 1997), que recupera los aportes de la teoría general del sistema capitalista brindada por la Crítica de la Economía Política Clásica, pero actualiza sus categorías y brinda un esquema general de la estructuración jerárquica tanto del proceso reproductivo como del proceso de generación de innovaciones. En el desarrollo de dicho enfoque teórico será necesaria una distinción conceptual entre innovaciones mayores, adopción por transferencia o licenciamiento tecnológico, y adopción mediante imitación temprana, distinción clave para el análisis de sistemas de innovación y aprendizaje en economías periféricas semi-industrializadas.

Este capítulo avanza luego con la categoría de paradigmas tecnológicos, para comprender la trayectoria del sector biofarmacéutico al brindar un marco del campo de acción en que se mueven los agentes en los entramados locales, campo que determina posibles espacios de valorización y trayectorias tecnológicas e institucionales asociadas. Se hará hincapié en el ciclo de vida de dichos paradigmas, elemento clave para entender las ventanas de oportunidad móviles que se presentan para la inserción de firmas y países. También se brindarán categorías complementarias para entender las formas más concretas del proceso de diferenciación tecnológica, mediante aportes de la teoría de la firma neo-schumpeteriana evolucionista. En especial, se abordarán las categorías de capacidades centrales y activos complementarios.

Como marco específico para comprender el despliegue espacial del proceso de diferenciación tecnológica del capital, con foco en el funcionamiento y la dinámica de los entramados locales relacionados a la innovación y el aprendizaje tecnológico, se introduce la geografía económica evolucionista, que brinda un esquema que permite distinguir analíticamente distintas dimensiones de espacialidad y “cercanía”, y evaluar cómo se modifica la configuración de estas proximidades.

Como conclusión, este Capítulo propone un esquema donde el conjunto de estrategias, formas organizacionales y arreglos institucionales de los entramados innovativos y productivos es expresión espacial multidimensional de un fenómeno más general, el de la diferenciación tecnológica del capital, en su articulación con características específicas del medio local y condicionado por el ciclo de las trayectorias tecnológicas. Este esquema teórico permite definir las hipótesis generales y específicas que fueran adelantadas, para responder a los interrogantes planteados.

Posteriormente, el **Capítulo 3** desarrolla la estrategia metodológica a seguir en función de los objetivos, las hipótesis y el marco conceptual adoptado. Como fuera adelantado, se opta por un estudio de casos múltiples longitudinal para cualificar las hipótesis, dada la estrecha relación entre el fenómeno a estudiar y el contexto competitivo.

Definida la estrategia metodológica general, este Capítulo desarrolla el criterio para la selección de los casos a estudiar, delimita como unidad de análisis a la trama cambiante de actores internos y externos a la firma líder que encabeza los proyectos de desarrollo de biosimilares, y se establecen las áreas geográficas principales donde se radican estos actores. Luego presenta un criterio de operativización de las proximidades para el análisis en los casos seleccionados, y se proponen tres ventanas temporales para dicho estudio. Además, se enumeran las fuentes de información primarias y secundarias principales, los datos de registros utilizados y los criterios de clasificación de estos allí donde fuera necesario aclararlos.

Parte II

El **Capítulo 4** se basa en los principales hallazgos de la literatura especializada, y en relevamientos propios, para identificar cuáles son las principales trayectorias tecnológicas e institucionales a nivel mundial en el sector biofarmacéutico, y cómo se va modificando la estructura industrial del sector. A partir de ello se hace una reinterpretación desde los enfoques de la diferenciación tecnológica del capital y del ciclo de vida de los paradigmas tecnológicos, estableciendo el esquema básico de la dinámica sectorial a nivel global. De esta manera, se

describe el surgimiento de la trayectoria biotecnológica en salud humana a nivel global, sus características principales, y sus rupturas y continuidades con la trayectoria proveniente de la industria farmacéutica tradicional. Se presentarán distintos motivos que permiten preguntarse si la biotecnología en salud humana, debido a sus problemas de modularización, permanece aún en estado pre-paradigmático, al mismo que tiempo que muestra algunos rasgos de consolidación en ciertas trayectorias tecnológicas e institucionales.

Posteriormente se describe la estructuración -y sus cambios- de la industria biofarmacéutica a nivel global, analizando en especial la reconfiguración del oligopolio mundial a partir del marco conceptual del capital tecnológico. Se presenta una tipología sectorial distinguiendo a las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) como los capitales tecnológicamente potenciados que planifican subsistemas de acumulación y programan circuitos y redes de innovación donde se destacan las empresas especializadas en biotecnología (EEB) y las instituciones de CyT. Se recurre a la teoría de la firma neo-schumpeteriana para dar cuenta de las formas concretas mediante las cuales las GEBF logran retener el control del sector, las crecientes barreras de entrada móviles, y la relación con el ciclo de vida del paradigma biotecnológico.

Luego se aborda el segmento de los biosimilares, como espacio estructural transitorio de valorización parcialmente potenciada para capitales con origen en países emergentes que cuenten con determinados umbrales de infraestructura de ciencia y tecnología y experiencia en bioproceso. Se resalta la necesidad de distinguir entre distintas vías de potenciación (tecnológica) parcial, siendo de especial relevancia la imitación creativa, con sus particulares requerimientos y umbrales mínimos móviles por la competencia de las grandes biofarmacéuticas innovadoras y la sucesión de oleadas y generaciones de productos biotecnológicos.

El **Capítulo 5** busca describir cómo se expresa en la Argentina el proceso desarrollado en el Capítulo anterior, avanzando en la definición de las condiciones de contexto del objeto de estudio de esta Tesis, los entramados biotecnológicos locales. En primer lugar, se realiza una reconstrucción de la trayectoria del sector biofarmacéutico en el país, proponiendo una periodización en dos grandes etapas asociada a la configuración cambiante de umbrales mínimos para imitadores tempranos. La primera etapa corresponde al surgimiento del sector en el país y la inserción de un grupo muy reducido de empresas como imitadoras tempranas de las primeras moléculas recombinantes, en un período caracterizado por elevados umbrales de acceso a infraestructura de CyT, pero con requisitos regulatorios y de derechos propiedad intelectual relativamente afrontables para empresas locales. Esto contrasta con una segunda etapa donde confluyen la llegada de una nueva generación de productos biofarmacéuticos, umbrales de conocimiento estabilizados y muy crecientes umbrales mínimos de capacidad regulatoria, tanto por novedades en el régimen de DPI como por los cambiantes y en general crecientes requerimientos de aprobación regulatoria para los biosimilares.

Posteriormente se describe la composición actual del sector, retomando una clasificación de empresas biotecnológicas desarrollada en Gutman y Lavarello (2014a) y Lavarello et al. (2018), que fue actualizada para el presente trabajo⁶. Esto permite establecer una tipología de empresas

⁶ Esto implicación una actualización del padrón de empresas de biotecnología en salud humana del CEUR-CONICET.

biotecnológicas en salud humana, e identificar los segmentos de mercado a los que se orientan y sus capacidades principales. Para completar el panorama sectorial, se identifican las principales trayectorias tecno-productivas biofarmacéuticas en el país y sus estrategias empresariales asociadas. Esto permite distinguir aquellas trayectorias guiadas por la imitación temprana, es decir el grupo acotado de capitales que intentaron explotar las condiciones de diferenciación parcial autónoma con respecto a las GEBF que posibilita la biotecnología, lo que nos brinda el criterio de selección principal de los casos de estudio que se abordan la Parte III de la Tesis. La última sección de este capítulo busca definir cuáles son las áreas geográficas principales para el estudio de los entramados biotecnológicos a partir de la geolocalización de las empresas integrantes de proyectos de I+D en biofarma con financiamiento público⁷, e identificar allí las firmas involucradas en tramas de proyectos de biotecnológicos liderados por grupos (al menos inicialmente) nacionales.

Parte III

Los **Capítulos 6 y 7** se dedican al estudio de casos de tramas en torno al desarrollo y producción de biosimilares en la Argentina. Se analizará la forma organizacional de los grupos líderes de cada trama, las trayectorias y estrategias tecnológicas, articulación con los entramados locales, y los cambios en el tiempo de estos fenómenos. Luego se evalúan los cambios en la configuración de proximidades en distintas dimensiones de las tramas, a partir de una división en tres momentos o etapas y de la operativización de estas categorías propuesta en el Capítulo 3. Por último, se recuperan los principales aportes que brinda el estudio de cada caso a las categorías de proximidades.

El primer caso de estudio –**Capítulo 6**– es la evolución del entramado de relaciones en torno a la experiencia pionera de imitación temprana de medicamentos biotecnológicos de primera generación, liderado por la empresa especializada en biotecnología (EEB) Biosidus. Las condiciones de contexto permiten distinguir entre tres etapas principales: la primera asociada al período inicial de surgimiento de la empresa, y sus primeros desarrollos y productos comercializados, cuando los umbrales regulatorios aún no se habían conformado plenamente en el sector biofarmacéutico; un segundo período, a partir del 2000, que coincide con un claro elevamiento de los umbrales regulatorios, así como un contexto de política productiva y macroeconómico que favorece la salida exportadora a partir de la maduración de los desarrollos de la época anterior y nuevas inversiones en capacidad productiva; y una tercera etapa a partir de la consolidación del nuevo marco normativo y del cambio en la composición accionaria de la empresa, con su adquisición por fondos de inversión financiera extranjeros.

En el **Capítulo 7** se aborda el estudio de los dos casos líderes de la industria biofarmacéutica nacional en biosimilares de segunda generación, en un contexto de umbrales regulatorios y de experiencia crecientes. El primero de estos casos, liderado por Amega Biotech, se caracteriza por una trayectoria de aprendizaje acumulativo que busca aprovechar en moléculas de segunda generación la experiencia previa de empresas adquiridas en el desarrollo de cultivos celulares, escalado y producción de biosimilares de primera generación. El desarrollo de cultivos celulares para la generación propia de “clones” es la capacidad central de esta estrategia y su trayectoria

⁷ Aquí la fuente principal son los datos de registro del Sistema de Información de Ciencia y Tecnología Argentino (SICyTAR).

de aprendizaje (Lavarello & Gutman, 2018a). El primer período de esta trayectoria abarca desde el año 2005 hasta principios de la década de 2010, e involucra el desarrollo de biosimilares de primera generación; el segundo desde 2010 hasta 2019, período en que la firma encara el desarrollo de una molécula de segunda generación; y el tercero corresponde al período más reciente, donde se buscan lanzar nuevos biosimilares de segunda generación.

El otro caso de estudio trata de una trayectoria que también desemboca en la entrada como imitador temprano de biosimilares de segunda generación, pero que se distingue de la anterior en que siguió una estrategia de salto de etapas, donde el salto incluye no solo el paso a la producción de biosimilares de segunda generación, sin pasar por la experiencia previa de biosimilares de primera generación, sino también saltar etapas en el desarrollo de producto (Lavarello & Gutman, 2018a). Aquí el actor central es un grupo farmacéutico internacionalizado de capitales argentinos -el grupo Insud (ex grupo Chemo)-. La división en tres ventanas temporales para esta trayectoria es la siguiente: la primera corresponde a las primeras asociaciones de firmas del grupo con la Universidad Nacional de Quilmes y otras instituciones de CyT en la década del 2000, todavía sin ingresar en producción biotecnológica en salud humana; el segundo período está dado por el ingreso en biosimilares de segunda generación (en este caso anticuerpos monoclonales) entre 2010 y 2019; y el tercer período refiere a los últimos años, estando marcado por la incorporación de la EEB de biosimilares del grupo Insud como productor de IFA de vacuna anticovid en base a adenovirus recombinante, y por acuerdos de transferencia de tecnología en ARN mensajero, y desemboca en un importante cambio organizacional a partir de la extranjerización de la EEB Mabxience en el año 2022.

En los tres casos se realiza una contrastación de patrones entre los sugerido en las hipótesis generales y específicas y la configuración resultante de cada caso. Y, como fuera mencionado, un apartado específico en cada caso analiza cómo fueron variando las proximidades en cada dimensión a lo largo de los tres períodos estudiados.

Como punto de llegada de lo desarrollado a lo largo de la Tesis, el **Capítulo 8** busca en una visión de conjunto de los tres casos estudiados, del análisis de sector a nivel mundial y local, y de la discusión teórica presentada, reflexionar sobre los objetivos generales y específicos. Una primera sección recoge los resultados del estudio de casos contrastándolos con las hipótesis específicas 1 y 2, referidas a la doble diferenciación. En el mismo sentido, se comparan las configuraciones de proximidades empíricas entre sí y con la configuración que desprende las hipótesis específicas 3 y 4. De esta manera se está realizando una cualificación de las hipótesis conforme el diseño metodológico de esta Tesis. Esto lleva directamente al siguiente punto, las discusiones y reflexiones que se abren sobre las categorías y conceptos teóricos –el objetivo específico 3-. Para intentar ser más claros, esto se presenta en subsecciones referidas a tres ámbitos principales del esquema teórico.

La última sección de este Capítulo aborda la cuestión del desarrollo económico argentino, situando la discusión desde un ámbito periférico del sistema capitalista. Aquí se presentan algunas implicancias de sostener y fortalecer los entramados biotecnológicos en salud humana, y el rol de la política pública en ello.

Por último, en el **Capítulo 9**, a modo de conclusión, se realiza una recapitulación de las principales enseñanzas de la Tesis. Se resaltan los interrogantes que se fueron abriendo, y los

principales aportes para posibles respuestas. Esto también abre perspectivas de investigación futuras, y tiene la intención de mostrar la potencia que otorga la Economía Política Crítica, abierta a los aportes de otras corrientes teóricas, a la hora de entender los determinantes principales detrás del despliegue del paradigma biotecnológico en la economía argentina.

Capítulo 2. Marco teórico. Interrelación entre las actividades innovativas en entramados locales y el proceso de diferenciación tecnológica del capital.

2.1. Introducción.

Una primera mirada del objetivo de establecer cuáles es el vínculo entre la dinámica innovativa en determinados entramados relativamente delimitados en términos geográfico-espaciales y las estrategias empresariales de grupos biofarmacéuticos que trascienden el espacio local, requiere un marco teórico que permita comprender el funcionamiento y la dinámica de dichos entramados. Sin embargo, un análisis en profundidad lleva a la conceptualización en otros dos niveles, a su vez interrelacionados entre sí: el rol de la innovación tecnológica en el proceso de acumulación de capital, que luego se adoptará en un recorte analítico sectorial para dar cuenta de las especificidades de la industria biotecnológica; y relacionado a esto, comprender los senderos o trayectorias tecnológicas en la que se desempeñan las firmas del sector.

Un punto de arranque conceptual para el análisis, siguiendo el desarrollo de la literatura en los últimos años, puede ser la geografía económica evolucionista, que en este trabajo se toma principalmente a partir de la versión expuesta por Boschma (2005), enfocada en la espacialidad de los procesos de innovación tecnológica, trascendiendo los análisis de economías de aglomeración marshallianas. Este enfoque brinda un valioso aporte analítico al distinguir distintas dimensiones de proximidad, más allá de la distancia física, en torno a las necesidades de los procesos de aprendizaje por interacción. Pero, a pesar de identificar certeramente algunos aspectos parciales de los procesos de innovación y de aprendizaje tecnológico, al igual que muchos de los análisis neo-schumpeterianos, en sus análisis más amplios termina adoptando un tinte más bien descriptivo, sin poder distinguir teóricamente la causa de tales fenómenos. Vale recordar que la necesidad de la innovación capitalista en el marco evolucionista neo-schumpeteriano⁸ descansa en la búsqueda de la “cuasi-renta” del innovador, con el conjunto de restricciones para el espacio de búsqueda de soluciones técnicas y el mercado como ambiente de selección, donde sin embargo hay una ausencia de conceptualización del intercambio mercantil, la generación de excedente y del capital como relación social productiva general históricamente determinada. Esto lleva a que no logren distinguir entre los aspectos más genéricos de los procesos que analizan y aquellos específicos de un modo particular de organizar la producción social –el capitalismo, construido sobre el intercambio mercantil-, pero además la comprensión de los fenómenos bajo estudio quede limitada a una análisis a nivel de la superficie del sistema, es decir de la formas inmediatas en que se presentan los fenómenos en la competencia capitalista, quedando fuera de foco el proceso sistémico del cual dichas formas son expresión, es decir, la relación capital y su reproducción ampliada.

La Economía Política Clásica y su Crítica –en particular su principal referencia, “El Capital” (Marx, 1976a)- son aquí el punto de partida para comprender teóricamente las determinaciones del capitalismo como forma históricamente determinada de reproducción de la sociedad. El capital como relación social se erige a partir del intercambio mercantil, y como tal comparte su carácter enajenado, por el cual trabajo mismo de la sociedad humana, en la forma de valor, se presenta

⁸ Una caracterización de esta corriente de pensamiento como “evolucionista neo-schumpeteriana” está desarrollada en Robert et al. (2017).

como una fuerza exterior respecto de sus productores directos, y se explota a sí mismo en la búsqueda de ser valor que se valoriza. Y como tal, en su necesidad de autoexpansión, el capital no tiene límite. Pero esa búsqueda sin límite choca con la materialidad concreta del proceso de trabajo, generando una tensión permanente por la cual la creación de nuevas técnicas que eleven la fuerza productiva del trabajo -la innovación- se transforma en una necesidad sistémica de la acumulación capitalista⁹. Y la forma en que se realiza esta necesidad general del sistema es a partir de la competencia de los capitales individuales, como no puede ser de otra manera en un sistema basado en productores que se relacionan de forma privada y recíprocamente independiente.

Hay dos aspectos en los que el cuerpo teórico recién señalado, y en especial el análisis de Marx, aun partiendo de categorías generales, permiten avanzar en los desarrollos concretos necesarios para los objetivos de este trabajo: por un lado la potencia de este método para esclarecer cómo la realización de la necesidad del capital de generar plusvalor relativo exige el desarrollo conceptual de la diferenciación del capital; por el otro, la puesta al día del esquema general expuesto en "El Capital" (Marx, 1976a) -asociado a las revoluciones industriales del siglo XIX- a las transformaciones sistémicas que tuvo el capitalismo en los últimos 150 años. Muchos de los análisis que se basan en la teoría de Marx y la Economía Política Clásica tienen una capacidad limitada de analizar cómo se realiza el proceso de trabajo creador, innovador y de aprendizaje, incluida su dimensión espacial, al no tener en cuenta las profundas transformaciones del sistema capitalista que reconfiguraron las jerarquías entre empresas e instituciones a partir de la endogeneización estructural de la creación de nuevas técnicas productivas como forma potenciada de acumulación de capital. Es precisamente por esto que se torna necesario adoptar como marco la teoría de la diferenciación tecnológica del capital (Levin, 1997), que recupera el aporte de la teoría general del sistema capitalista brindada por la Crítica de la Economía Política, pero actualiza sus categorías y brinda un esquema general de estructuración jerárquica tanto del proceso reproductivo como del proceso de generación de innovaciones, acorde a las formas concretas contemporáneas. Es en este marco general que pueden releerse los aportes de la teoría neo-schumpeteriana, permitiendo especificar la trayectoria de la biotecnología, y a partir de la cual es posible captar la dinámica de las dimensiones espaciales de los procesos de innovación y aprendizaje.

Entonces, es necesario desarrollar el enfoque de la diferenciación tecnológica del capital como marco conceptual de la forma que adopta el proceso de acumulación en la actualidad y el rol clave en el mismo de sectores basados en la ciencia, como lo es el biotecnológico. Esto se aborda en la sección 2 de este capítulo, y permite comprender el proceso general subyacente que se manifiesta en las acciones relevantes que desempeñan las empresas innovadoras y los grupos líderes. Aquí será necesaria una distinción conceptual entre innovaciones mayores y adopción tecnológica mediante imitación temprana, clave para el análisis de sistemas de producción,

⁹ A partir de las determinaciones propias del capital, considerado tanto desde el punto de vista de los capitales individuales como del capital social total, Marx señala distintas maneras en las que se busca el aumento en la tasa de ganancia y en la tasa de plusvalor. Pero hay un proceso en particular que señala como la clave de la sostenibilidad en el tiempo de la acumulación de capital: el aumento en la tasa de plusvalor generado por el abaratamiento de la fuerza de trabajo a partir de la disminución del valor de los bienes de la canasta salarial por el aumento de la fuerza productiva del trabajo, i.e. el plusvalor relativo (Sección Cuarta y Séptima del Tomo I de El Capital, Marx, 1976b).

innovación y aprendizaje en economías periféricas semi-industrializadas. Además es central la categoría de paradigmas tecnológicos para entender la trayectoria del sector biofarmacéutico, lo que es analizado en la tercera sección y dará un marco para entender el campo de acción en que se mueven los agentes en los entramados locales, campo que determina posibles espacios de valorización y trayectorias tecnológicas e institucionales asociadas. La cuarta sección brinda categorías complementarias claves para entender las formas más concretas del proceso de diferenciación tecnológica en la industria biofarmacéutica, mediante aportes de la teoría de la firma neo-schumpeteriana evolucionista. Y por último es necesario un marco teórico que permita comprender el despliegue espacial del proceso de diferenciación tecnológica del capital, con foco en el funcionamiento y la dinámica de los entramados locales relacionados a la innovación. Aquí entran en juego los aportes de la geografía económica evolucionista mencionados anteriormente, la cual se aborda en la sección quinta, que brinda un esquema que permite distinguir analíticamente distintas dimensiones de espacialidad y “cercanía” o “localidad”.

Así, el desafío—sintetizado en la sexta sección— está dado por el esfuerzo de integración teórica que permita explicar cómo y por qué el proceso de diferenciación tecnológica del capital y el desenvolvimiento de trayectorias tecnológicas afectan el desarrollo de los entramados innovativos y productivos locales. Esto implica captar la dinámica y los efectos de retroalimentación entre los distintos niveles de análisis, es decir, una visión abarcadora e integrada del proceso en el cual se desarrollan distintas estrategias empresariales que movilizan a los sistemas de innovación locales.

2.2. La innovación tecnológica y la diferenciación del capital.

Varias de las corrientes teóricas que analizan la influencia del cambio técnico en el capitalismo contemporáneo se apoyan en la reconocida obra de Schumpeter en la primera mitad de siglo XX, que puso en el centro del análisis el efecto disruptivo, dinámico y renovador de la innovación, entendida como las invenciones que redundan en aplicaciones económicamente útiles, sean de producto o de proceso, organizacionales o también de *marketing*. Más allá de la crítica que le cabe por la combinación de un enfoque básico walrasiano, que Schumpeter denomina como “la economía circular”, con una perspectiva ecléctica que rompe permanentemente con dicho esquema a partir de la actividad innovadora de los emprendedores¹⁰, aquí lo que interesa es cómo el patrón de introducción de novedad tecnológica se va transformando en el camino que va desde “Teoría del Desenvolvimiento Económico” (Schumpeter, 1996 [1ra. ed. 1911]) al que finalmente plasma en “Capitalismo, Socialismo y Democracia” (Schumpeter, 2015 [1ra. ed. 1942]), y revela como este autor capta un fenómeno de extrema relevancia, un cambio en el patrón de innovación, donde en el primero el rol protagónico es del emprendedor que asume los riesgos de explorar nuevas combinaciones de conocimiento y llevarlas al mercado, que en caso de éxito daba lugar a monopolios temporarios y un proceso de “destrucción creadora” con nuevos jugadores que desplazan a los incumbentes, dinamismo tecnológico que en el segundo régimen o patrón es ocupado por las grandes corporaciones, las únicas con la capacidad financiera y de otros recursos necesarios como para llevar a cabo la innovación en forma

¹⁰ Una reseña de las limitaciones teóricas básicas de Schumpeter por su enfoque neoclásico, y que arrastran sus seguidores neo-schumpeterianos cuando estudian el fenómeno del cambio tecnológico, puede encontrarse en Smith (2004).

sistemática y planificada, con su figura por excelencia en los departamentos formales de I+D. Transición que está claramente planteada en su libro publicado en el año 1939 “Los Ciclos Económicos” (Schumpeter, 1939), donde explica que su enfoque hasta entonces se basaba en lo que él denominaba “capitalismo competitivo”, pero a su vez observaba como tendencia incipiente una mutación a un “capitalismo *trustificado*”¹¹.

En el presente trabajo se sostiene que este cambio de visión refleja de manera incompleta una transición en la estructura del capital a nivel general, de la cual Schumpeter solo puede dar cuenta de forma descriptiva o bien limitada como se manifiesta en la competencia de los capitales individuales, principalmente -tal como se adelantó en la introducción- por la ausencia de una teoría de general del modo específicamente capitalista de producción, de la determinaciones de la relación capital y sus transformaciones. Sin embargo, es puesto en el marco general brindado por la Economía Política Crítica donde se encuentra el significado pleno de la transición captada por Schumpeter. Para esto se seguirá la teoría de la diferenciación tecnológica del capital desarrollada por Pablo Levín (1997), que señala como los patrones de innovación en el capitalismo contemporáneo reflejan en realidad un proceso de polarización en la acumulación capitalista donde un conjunto acotado de capitales controla la innovación, subordinado tanto a las empresas que carecen de capacidades innovativas relevantes, como también a aquellas dedicadas a la investigación y desarrollo (I+D) pero incapaces de llegar en forma independiente al mercado.

2.2.1. Valor, valor mercantil y diferenciación del capital.

La propuesta de diferenciación tecnológica de Levín parte de una revisión del concepto de valor de la Economía Política clásica, y de su crítica -Marx-, revisión que excede los objetivos de este trabajo, y de la cual nos limitamos a señalar algunos de sus resultados más elementales para poder avanzar en el análisis de la diferenciación del capital. Se precisa que el concepto de valor de una mercancía hace referencia a la capacidad de representar la cantidad de trabajo promedialmente necesaria a nivel social para su reproducción¹². Dada la generalización del vínculo mercantil más allá de las culturas locales y el fuerte dinamismo que imprime el capitalismo a las técnicas de producción, el valor solo puede regir con la mediación del valor mercantil, que es el valor de realización -i.e. venta- de una mercancía-¹³¹⁴, mediante el

¹¹ Malerba & Orsenigo (1997) presentaron una periodización del pensamiento de Schumpeter donde hablan de régimen Mark I, asociado al esquema de lo que Schumpeter llama “capitalismo competitivo”, y el régimen Mark II, correspondiente al “capitalismo *trustificado*”, solo que en vez de verlo como etapas sucesivas en la historia del capitalismo lo ven como regímenes sectoriales de innovación, que a su vez pueden modificarse según el ciclo de las trayectorias tecnológicas.

¹² Es decir, sólo los bienes reproducibles poseen valor.

¹³ Por lo tanto el valor mercantil es cualitativamente igual al valor, representa trabajo social general, pero cuantitativamente, para una mercancía dada, pueden diferir.

¹⁴ Dadas las discrepancias entre valores y valores mercantiles de cada una de las mercancías, el mecanismo de ajuste clásico por el cual los productores comparan sus ventajas comparativas individuales con los respectivos valores mercantiles -expresados en los precios- y se mueven allí donde las ventajas comparativas mercantiles sean mayores -tomando la formalización de la escuela neoclásica, esto se alcanza comparando la tasa de sustitución técnica entre los distintos bienes comprendidos en el dominio técnico del productor, con los precios relativos esperados de estos bienes (Levin, 1997, p. 301)-, genera que el valor mercantil tienda a gravitar en torno al valor, haciendo que la ley del valor tenga vigencia transformada a través de la ley del valor mercantil, y en el caso de que se iguallen tendencialmente las tasas de ganancia también estaría rigiendo la ley del plusvalor.

mecanismo de ajuste clásico donde la movilidad de capital torna al valor como centro regulador del valor mercantil. Esta distinción entre valor y valor mercantil, la posibilidad de que para una mercancía dada ambos difieran por más que se trate de una “situación de equilibrio”, abre el juego al análisis de diversas formas de apropiación de valor y plusvalor sistemáticamente distintas al aporte o generación individual de los mismos. Si además se considera la posibilidad de diferencias persistentes de apropiación de plusvalor en relación al compromiso de capital de cada firma individual, la puerta se abre a la diferenciación del capital.

El hecho de que la nivelación de las tasas de ganancia está impedida en determinadas ocasiones por obstáculos -distintos de barreras friccionales- a la entrada de empresas en ramas de alta rentabilidad ya dominadas por otras empresas significa que el valor mercantil de las empresas protegidas de la competencia está protegido de la acción reguladora del valor. Un tipo particular de barrera a la entrada se da en el caso de ramas de producción donde algunas empresas controlan una condición de trabajo no reproducible o no multiplicable, como por ejemplo yacimientos minerales y tierras de cultivo, donde habrá una diferencia cuantitativa entre el valor y el valor mercantil de mercancías “*que no son reproducibles en la escala en que las demandaría el mercado si sus precios fueran acordes con sus respectivos valores*” (Levin, 1997, p. 328), y además habrá una diferencia cualitativa absoluta ya que el valor mercantil de estos recursos carentes de valor quedará determinado por la cuantía absoluta de la ganancia extraordinaria esperada¹⁵. En el caso de que no se utilicen insumos reproducibles, el producto de estas tierras y yacimientos tendrá valor mercantil “puro”, es decir no tendrá valor. En general, estas son las variantes de lo que sucede con el valor mercantil de una mercancía producida por una firma que posee el dominio exclusivo de una condición de trabajo no reproducible. Y, precisamente, la innovación es una condición de trabajo de este tipo.

Aquí es muy importante precisar que esta condición no es reproducible en el sentido de que cada innovación es “única”, un producto o proceso productivo puede ser “nuevo” una sola vez, cuando es introducido al mercado por primera vez. El proceso innovativo se puede iterar, pero en todo caso dará lugar a nuevos productos y procesos, es decir a nuevas “innovaciones únicas” y diferentes de las anteriores por definición. Y no hay que confundir la innovación con la técnica –de proceso o producto- a la que da lugar, técnica que la mayoría de las veces se puede reproducir.

Así, la innovación es condición -no reproducible- de un trabajo particular que deviene fuente de ganancias extraordinarias para el capital que participa del privilegio del innovador. Haciendo una distinción analítica entre innovación de proceso y de producto, la ganancia extraordinaria en el primer caso se origina a partir de que el valor unitario individual del producto es inferior a su valor (social, valga la redundancia), y en el segundo, de que el valor mercantil se mantiene elevado por encima del valor mediante el monopolio. De esta manera, mientras el innovador logra impedir que la ley del valor opere plenamente a través de la competencia, su capital se torna extraordinariamente potente como medio de apropiación de plusvalor mercantil al

¹⁵ En general esto está en línea con lo expuesto por Marx en la Sección Quinta del tomo III de “El Capital”, donde habla del “valor de capital” de una empresa que incluye el “capital ficticio”. Capital ficticio que en esta acepción se genera a partir del valor mercantil capitalizado del beneficio extraordinario esperado, lo que precisamente es el fundamento del precio de la tierra brindado en la sección dedicada a la renta del suelo del tomo III de “El Capital” (Marx & Engels, 1976; Levin, 1997, p. 327).

movilizar trabajo dotándolo de una capacidad extraordinaria, basada en el primer caso en la elevación de la tasa de plusvalor individual por encima de la social, y en ambos en la obtención de una tasa de plusvalor mercantil extraordinaria (Levin, 1997, pp. 329-330).

Tenemos entonces que la innovación es un obstáculo para la igualación de las tasas de ganancia asequibles a las empresas de capital. No obstante, en el marco de lo que Levín postula como el capital no diferenciado este impedimento es accidental o aleatorio, ya que cada empresa de capital tiene en abstracto la misma probabilidad de adquirir el privilegio de la innovación¹⁶, y es temporario, pues el innovador, tarde o temprano, deberá resignarse a perder su privilegio, ya sea porque no pudo impedir la entrada de imitadores o porque él mismo organizó el negocio de la difusión controlada. En el presente trabajo se sugiere que esto se corresponde con el régimen schumpeteriano de “capitalismo competitivo”. Estos esquemas tienen en común que la búsqueda siempre renovada del capital por diferenciarse mediante la introducción de innovaciones de distinto tipo aún se caracteriza por sucesivos actores –emprendedores- que reemplazan a los incumbentes, sin que plasme en una estructura polarizada donde un conjunto muy acotado de grandes empresas excluya al resto de la capacidad sistemática de innovar, es decir sin llegar a diferenciar la estructura del capital.

2.2.2. La diferenciación tecnológica del capital.

Dado que cada innovación es singular e irreproducible, el privilegio del innovador sólo puede reproducirse mediante nuevas innovaciones, ya que el privilegio de cada innovación en particular tarde o temprano se desvanece porque la nueva técnica se difunde. Pero el innovador tiene la posibilidad lógica de renovar la ventaja que su innovación le brinda, mediante su reemplazo intermitente y oportuno; precisamente este comportamiento es el que transforma las estructuras del capital. El innovador puede prolongar su privilegio y reproducir el poder de valorización extraordinario de su capital dedicando una parte de éste a producir un nuevo bien de la misma naturaleza; un producto no reproducible e igualmente perecedero, por medio de un trabajo original que arroja un fruto inédito. Esta parte de su patrimonio y actividad que las empresas innovadoras dedicarán a reproducir sistemáticamente otras capacidades productivas extraordinarias, cobrará gradualmente autonomía como un nuevo tipo de capital: el capital tecnológico (Levin, 1997, p. 334).

De esta manera el capital industrial se diferencia, escindiéndose en capital reducido simple y capital tecnológicamente potenciado, o relativo. El privilegio del innovador ha perdido su carácter de circunstancia contingente y temporaria, con la aparición y creciente predominio de empresas especializadas en explotar sus ventajas y renovarlas sistemáticamente. Es central remarcar aquí que el planteo de Levín pretende ser de carácter general y sistémico, ya que se produce una jerarquización en las fuentes de diferenciación de capital, donde la tecnológica se torna predominante¹⁷. La potenciación tecnológica del capital de unas empresas reduce

¹⁶ Es importante resaltar que se trata de una abstracción, porque incluso en la época del capital indiferenciado existen varias fuentes de diferenciación del capital, pero predominantemente “extrínsecas” y que no llegan a transformar la estructura del capital a un nivel que invalide el ejercicio teórico de tal abstracción. De hecho, la unidad de la teoría en el marco del capital indiferenciado requiere de tal abstracción.

¹⁷ “En un polo, el capital tecnológicamente potenciado ha creado una nueva fuente de potenciación y tiende gradualmente a neutralizar o a subsumir las fuentes primitivas de potenciación del capital, con exclusividad” (Levin, 1997, p. 335).

masivamente el capital de todas las restantes, determinándolas como empresas de capital simple. Subsisten todavía empresas de capital reducido e indiferenciado, por lo general al borde de la quiebra. En cambio, están las empresas adaptadas al papel de complemento específico y especializado del capital dominante, que operan en nichos comprendidos en subsistemas de capital diferenciado, regulados por empresas dominantes de capital tecnológicamente potenciado.

Como fuera adelantado, es este proceso el que está detrás de lo Schumpeter capta como régimen *trustificado*. Pero en el marco de Crítica de la Economía Política se puede comprender como la necesidad misma del sistema capitalista de revolucionar las técnicas productivas que señalaba Marx, conduce, vía la competencia de los capitales individuales, a una ulterior transformación del sistema, la diferenciación del capital industrial y la polarización de la acumulación.

A pesar de los obstáculos señalados a la igualación de las tasas de ganancia, la competencia sigue vigente en el capital diferenciado, pero en el polo del capital potenciado esta competencia es de carácter tecnológico e incluye la reconfiguración de subsistemas dominados, mientras que en el extremo del capital diferenciado simple la clave de la estrategia competitiva es la **adopción** oportuna y en general temprana de técnicas avanzadas¹⁸ (Levin, 1997, pp. 335-336). Este último aspecto es central en la presente investigación, por lo que más adelante se pondrá el foco en un tipo particular de adopción técnica, la que se realiza vía **imitación**, y argumentaremos que también la imitación temprana es una de las estrategias predilectas de algunas empresas de capital diferenciado simple, imitación que muchas veces requiere cierto grado de actividad innovativa y alcanzar elevados umbrales de conocimiento.

Esta estructura polar del capital industrial tiene a su vez diferenciaciones secundarias que son de especial relevancia para el objeto de este trabajo. Se distingue entre cuatro tipos de empresas de capital industrial (Levin, 1997, pp. 336-345), siendo la II, la III y la IV las que interesa profundizar:

I) Empresas de capital industrial indiferenciado: es la “sobreviviente” del capital indiferenciado, con una estructura interna funcional también indiferenciada. Este tipo de empresa conserva la capacidad latente de innovar y realiza periódicamente adaptaciones a través de procesos empíricos de sus prácticas y rutinas. Dado el objeto de estudio del presente trabajo, se hace abstracción de este tipo de empresas¹⁹.

II) Empresas de capital diferenciado reducido, o simple: empresa que se mantiene actualizada en las adopciones tecnológicas al ritmo que le impone la competencia, y a diferencia de la empresa tipo I ha perdido la autonomía técnica empírica, pero tiene una capacidad competitiva superior.

¹⁸ La persistencia de la competencia, y la forma de esta, tanto en el polo del capital potenciado como del reducido, es uno de los elementos que diferencian el planteo de la diferenciación tecnológico con el del capital monopolista (Baran & Sweeze, 1966). Además de diferencias de concepción sobre la forma del excedente, hay también una diferencia fundamental en identificar de donde brotan las formas de mercado. Es decir, es la diferenciación tecnológica del capital la que se manifiesta en las estructuras oligopolizadas en determinados segmentos de mercado.

¹⁹ Dada la base de conocimientos del sector biofarmacéutico -basado en la ciencia-, y la configuración institucional del mismo -regulaciones sanitarias aprobatorias, buenas prácticas de manufactura, etc.- es prácticamente inexistente la presencia de capitales indiferenciados “Tipo I”.

La incapacidad de llevar a cabo innovaciones mayores determina su falta de autonomía tecnológica, por lo que estas empresas son típicamente licenciatarias de tecnología. El desenlace del proceso de la pérdida de la autonomía técnica de la empresa tipo II por la que su capital se reduce y deviene capital diferenciado simple, es que unas pocas empresas -las tipo III- centralizan un “subsistema”²⁰ porque dominan con exclusividad el poder de innovación.

Existen también empresas tipo II “de avanzada” cuyas estrategias de adopción temprana u oportuna les permite recoger “remanentes del privilegio del innovador”, en el lapso en el que ha comenzado pero no ha concluido aún la difusión de la nueva técnica (Levin, 1997, p. 378). Se pondrá el foco en este especial segmento, para lo que el presente trabajo introduce algunas variantes, por el rol que cumplen en economías emergentes y/o semi-industrializadas. En particular, se introduce una subdivisión que implica distinguir conceptualmente entre adopción tecnológica vía licenciamiento de uso de técnicas y productos y/o adquisición de equipamiento, y por otra parte adopción tecnológica mediante imitación. Se postula que es una distinción relevante: la primera vía, que puede denominarse de “adopción”, es la descrita por Levín; la segunda vía, que aquí se denominará en forma abreviada “de imitación”, tiene a grandes rasgos la particularidad de requerir -*vis a vis* la adopción- un mayor grado de autonomía técnica en caso de tratarse de estrategias de imitación temprana u oportuna. Esto se debe a los esfuerzos de aprendizaje e innovativos que demanda la imitación, como ingeniería reversa, *learning by doing*, innovaciones de proceso e incluso innovaciones incrementales o diferenciadoras de producto en el caso de la “imitación creativa” (Kim, 1997), y los elevados umbrales de conocimiento y de experiencia productiva que exige la imitación temprana.

Relacionado a esto último, vale la pena hacer una breve digresión referida a una particularidad de la biotecnología. Kim L. (1997), al estudiar el ascenso industrial de las firmas de Corea del Sur, diferencia entre imitación duplicativa e imitación creativa. Esta última busca generar productos similares a los originales pero con ciertas características mejoradas o diferenciadas, y por lo general requiere aprendizajes significativos que involucran gastos sustanciales de I+D, además de la construcción de marca propia y red de comercialización. Su estudio se centra en sectores de electrónica y metal-mecánica; en cambio, cuando se analizan productos de origen biológico, como los biofármacos, la inseparabilidad de proceso y producto -sobre lo que se volverá más adelante- lleva a que prácticamente toda imitación temprana adquiera el carácter de “creativa” (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b, 2018a).

Retomando el argumento, además de las diferencias de requerimiento de autonomía técnica, por lo general el adoptador de tecnología juega un papel pasivo en los subsistemas de acumulación comandados por las empresas tipo III, al integrarse en dichos subsistemas comprometiendo capital en las áreas externalizadas por el capital potenciado, en cambio los imitadores tempranos disputan la apropiación de beneficios extraordinarios por parte de los subsistemas dominados por el capital tecnológicamente potenciado²¹.

²⁰ En esta situación se produce incluso una negación parcial del carácter privado e independiente de los productores capitalistas. Más adelante se volverá sobre este aspecto.

²¹ Dos aclaraciones: empíricamente esto se puede manifestar de manera entrelazada, con firmas que operen tanto como adoptadoras como imitadoras, además una firma adoptadora de tecnología potencialmente puede llegar a disputar beneficios al interior de un subsistema de acumulación. Sobre esto último, la literatura de cadenas globales de valor evidencia algunas de las formas concretas que

III) *Empresas de capital tecnológicamente potenciado, o relativo*: este tipo de empresa utiliza la habilidad de recrear y modificar las técnicas productivas como medio de apropiación diferencial de plusvalor. No se trata meramente de capital como medio de apropiación de plusvalor a una tasa normal, sino de capital potenciado. Y puede serlo porque sus competidores carecen de la capacidad de ofrecer el mismo producto o bien porque no lo pueden obtener al mismo costo. A su vez, la fuente de su capacidad extraordinaria de acumulación se renueva de modo permanente mediante innovaciones en procesos y/o productos. Si bien esta distinción entre innovación de proceso y productos muchas veces tiende a desdibujarse en los casos concretos²², tal como se mencionó anteriormente se puede señalar que en la innovación de producto un monopolio temporario permite apropiarse de más plusvalor que el que se produce, apropiación que en el caso de una innovación de proceso se debe a una productividad extraordinaria del trabajo²³. En ambos casos el elemento de diferenciación por el cual obtiene sistemáticamente una tasa de ganancia extraordinaria es la capacidad de re-innovar.

Como resultado del proceso de internacionalización del capital (Chesnais, 1994; Michalet, 1986), las empresas de capital tecnológicamente potenciado devienen grandes corporaciones multinacionales. Existe una gran complejidad y dinamismo en las barreras a la entrada de competidores en una amplia diversidad de sectores y subsistemas transnacionales dominados por las empresas tipo III, y estas también interponen crecientes vallas móviles a la “mutación” de empresas tipo II²⁴. A su vez, las empresas tipo III tienen acceso privilegiado al crédito, lo que les permite movilizar recursos mucho mayores a su capital comprometido. Este factor, la capacidad financiera expandida de las empresas tipo III, es clave para entender el proceso de causación acumulativa que tiene lugar en la diferenciación tecnológica del capital, donde esta permite ejercer el poder del “equivalente general” frente a posibles adversarios -presentes o futuros- a partir de procesos de adquisición y fusión, y de la capacidad de financiar las grandes erogaciones correspondientes a la I+D.

Precisamente, los umbrales I+D rentable crecen enormemente con el capital potenciado: aumentan la magnitud, en duración y desembolsos requeridos, de los proyectos de I+D, también el tamaño de las carteras de proyectos de I+D, que debido a su alto riesgo tienen que ser numerosos y variados, y la escala mínima de recursos vinculados al lanzamiento de una innovación mayor, que puede involucrar el rediseño y reconstrucción de subsistemas de acumulación. A su vez existe variedad en las secuencias -en serie y en paralelo- y grado de madurez de las innovaciones. Mientras ciertos proyectos están las fases iniciales de la I+D -en estudio o en experimentación a nivel de laboratorio o planta piloto-, otros ya se encuentran en fases de desarrollo más avanzadas, en el “*pipeline*” de los próximos lanzamientos al mercado, y algunos ya alcanzaron la fase de realización del capital potenciado, “(...) *devengando ganancias*

puede adquirir este proceso, sobre todo a partir de la posición lograda por grandes empresas manufactureras de Asia, con capacidades también en pre-producción y en pos-producción (Gereffi, 2014).
²² El desarrollo de nuevos productos requiere muchas veces la reconfiguración de procesos productivos, así como las novedades de procesos moldean y mejoran los productos. Incluso, innovación de proceso y producto pueden ser inseparables, como plantean algunos autores en el caso de biofarmas (Pisano & Shih, 2012).

²³ Y también de conferir “(...) *un valor capital ficticio a los elementos de capital simple en los que plasma y realiza el paradigma técnico novedoso*” (Levin, 1997, p. 339).

²⁴ Más adelante, en el Capítulo 4, se verá la particular importancia de este aspecto para el segmento de los biosimilares.

extraordinarias por administración (en plantas industriales propias, p. ej. en el primer estadio del ciclo que Vernon (1966) llama "del producto" y preferimos [dice Levín] llamar de la reproducción)" (Levin, 1997, p. 343), mientras que otros ya próximos a agotar el contenido de innovación que portaban entran en la fase de difusión controlada. Esta última etapa del negocio -antes de su renovación- convierte a la firma de tipo III en licenciadora de tecnología a firmas del tipo II.

IV) *Empresas de capital tecnológico*: estas empresas producen un bien irreproducible -por lo tanto carente de valor-, una condición para el trabajo superproductivo que realiza otra empresa, de tipo III, que posee recursos de otro orden de magnitud. La empresa tipo IV es relativamente pequeña, muchas veces de organización informal y dirección personalizada -el "emprendedor"-²⁵, son las llamadas "cerebro-intensivas", "start ups tecnológicas" o "empresas innovadoras". Es muy poco probable que una empresa tipo IV se transforme en una tipo III dedicada a la explotación innovativa de investigaciones e invenciones, y el desenlace más probable del esfuerzo de una empresa tipo IV por emprender un desarrollo de este tipo es ser desplazada en la competencia, o depender de una empresa tipo III, sea como proveedor externo o bien ser adquirida por esta (Levin, 1997, p. 345).

Las razones de la extrema dificultad para que una empresa tipo IV se transforme en tipo III están muy poco desarrolladas en el trabajo de Levín, más allá de las diferencias en la magnitud de recursos entre unas y otras. Para profundizar este punto, un aporte relevante es el de autores neo-schumpeterianos, como Teece, quien en su reconocido trabajo "*Profiting from innovation*" (D. Teece, 1986) argumenta que las innovaciones radicales no garantizan que los actores establecidos sean desplazados por las nuevas empresas innovadoras, dado que la posibilidad de obtener ganancias a partir de novedades tecnológicas dependerá en buena medida de los activos complementarios y co-específicos, y el régimen de apropiación. Esto muestra la necesidad de complementar el enfoque de la diferenciación tecnológica del capital con los aportes de la teoría de la firma evolucionista, sobre lo que se pondrá el foco más adelante.

2.2.3. Los subsistemas de acumulación de capital y los circuitos de innovación.

En el esquema desarrollado por Levín son centrales los denominados "subsistemas de acumulación de capital", que son ámbitos de planificación en la producción capitalista donde los capitales dominantes regulan la tasa de acumulación de los capitales subordinados. Así, las empresas dominantes pueden ceder a compañías subordinadas las actividades menos rentables. Incluso puede aumentar la tasa de ganancia de la empresa dominante, aún cuando pueda disminuir la tasa media de ganancia del subsistema. Estos subsistemas siempre fueron jerárquicos, por motivos múltiples y que cambian según las etapas del desarrollo capitalista²⁶, y la diferenciación tecnológica del capital refuerza la verticalidad del subsistema (Kiciloff, 1998). Este atenúa en su interior y exagera en su exterior, el carácter mercantil de la producción capitalista -i.e. relaciones entre productores privados y recíprocamente independientes-. Constituye, para las empresas integrantes del subsistema, una relación directa de acumulación.

²⁵ Aunque posiblemente exista una creciente formalización de la organización de estas empresas a partir de la creciente influencia de los fondos financieros de capital de riesgo que, además de financiamiento, realizan tareas de supervisión y gestión organizacional.

²⁶ Como umbrales mínimos de escala, distintos niveles de acceso al mercado, privilegios estatales, capacidad innovativa superior, mayor velocidad para la adopción de nuevas técnicas o productos.

Un subsistema de capital es un conjunto de relaciones duraderas en el tiempo, que envuelve a los integrantes en un sostenido compromiso “cara a cara”²⁷.

Así, los subsistemas de acumulación de capital que configura el capital tecnológico implican una estructura jerárquica dominada por las grandes empresas multinacionales tipo III, que establecen vínculos estables, duraderos, entre sus distintos elementos componentes y da lugar a relaciones directas de acumulación. Estos subsistemas pueden tener diverso grado de formalización. Por lo general, en el subsistema de capital tecnológico, la gran empresa de capital potenciado reduce su compromiso de capital a través de estrategias de desintegración vertical y tercerización en pymes tipo II, transfiriendo las actividades de menor rentabilidad relativa, pero reteniendo el control del subsistema²⁸.

A su vez, la firma de capital tecnológicamente potenciado tiene capacidad de ensamblar circuitos de innovación. Las innovaciones mayores son el resultado de un conjunto de proyectos de naturaleza diversa y carácter complementario, que sólo puede ensamblar la gran empresa de capital tecnológicamente potenciado (por lo general asociada con otras y con ayuda del Estado). Unos proyectos se llevarán a cabo por la propia empresa innovadora, por administración o por contrato, y otros serán ejecutados por otras empresas, más o menos dependientes o independientes de la primera, por lo que las empresas de capital tecnológico tipo IV se integran en los circuitos de innovación programados por los capitales tipo III. En la concepción de Levin cada circuito de innovación se establece por única vez, y su producto es singular e irreproducible, y el subsistema de acumulación insta un circuito de reproducción (Levin, 2004)²⁹.

²⁷ Levín llama "mercancía interior" a la mercancía comprendida en el interior del subsistema.

²⁸ En forma complementaria al esquema de Levín, cabe considerar un conjunto de elementos de la literatura sobre monopolios intelectuales (Pagano, 2014; Durand & Milberg, 2019; Rikap, 2021), que plantea como un conjunto de grandes empresas, denominadas monopolios intelectuales (MI), logran ganancias surgidas en “rentas de la innovación” a partir, principalmente, de activos intangibles. Estos MI, en forma análoga a los grandes capitales tipo III, comandan subsistemas de acumulación de capital, siendo una de las formas concretas de este proceso la conformación de cadenas globales de valor (CGV) donde la empresa líder subordina y planifica la producción del resto de las empresas participantes en la cadena, que en general se dividen en “cumplidoras” y rezagadas. Al mismo tiempo, estos MI coordinan y se benefician de la apropiación o predación de conocimiento generado en los múltiples circuitos y redes de innovación, conformando sistemas corporativos de innovación (SCI) donde participan agentes públicos y privados (Rikap & Lundvall, 2020), incluidas “empresas innovadoras” que se corresponden con las empresas tipo IV del esquema de Levín. No obstante estas semejanzas en la caracterización de las estructuras del capital, cabe remarcar que el enfoque de MI no posee el tratamiento de la teoría del valor que sustenta el marco teórico del capital diferenciado. En esto el enfoque de MI tiene limitaciones que lo emparentan con los neoschumpeterianos, en el sentido de operar en base a categorías que se quedan en las formas más inmediatas de la competencia capitalista. Ambas corrientes tienen el mérito de captar las novedades de dichas formas a la par que el capitalismo evoluciona, pero lo hacen al costo de fuertes retrocesos teóricos sobre el proceso -contenido- del cual dichas formas son expresión.

²⁹ Sobre este punto, Rikap y Lundvall (2020) resaltan la complementariedad del concepto de “redes globales de innovación (RGI)”, que se centra en cómo la innovación se divide en bloques constitutivos modulares de tareas especializadas para equipos de I+D dispersos geográficamente, con relaciones entre diversos agentes que se institucionalizan (Ernst, 2009; Liu et al., 2013). Entonces, el concepto de circuito de innovación está concebido para describir la singularidad de cada innovación como un proceso creativo organizado por una corporación líder a través de relaciones de poder, mientras que el de RGI destaca la institucionalización de esas relaciones. Dando un paso más está la categoría de sistema corporativo de innovación (SCI), que implica la coordinación múltiple y simultánea de distintos circuitos de innovación

A su vez, es claro que la lógica de la diferenciación tecnológica reproduce la relación centro-periferia en el mercado mundial³⁰. Interesa remarcar que, en particular en países de desarrollo intermedio o semi-industrializados como Argentina, se debe tener en cuenta el funcionamiento de capitales tipo II de avanzada, que también pueden conformar subsistemas de acumulación. Estos capitales tipo II “de avanzada” pueden llegar a establecer un orden jerárquico entre empresas de capital simple o reducido, para que las de orden superior entre ellas establezcan sobre las otras algún grado de dominación subsistémica (Levin, 2004). Cabe señalar nuevamente la importancia de distinguir entre estrategias de adopción tecnológica y de imitación tecnológica “creativa” (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b), dado que esta última puede requerir programar circuitos de innovación o bien de “aprendizajes”, como se verá más adelante, y ambos casos implican sistemas de innovación diferentes a los de países desarrollados³¹.

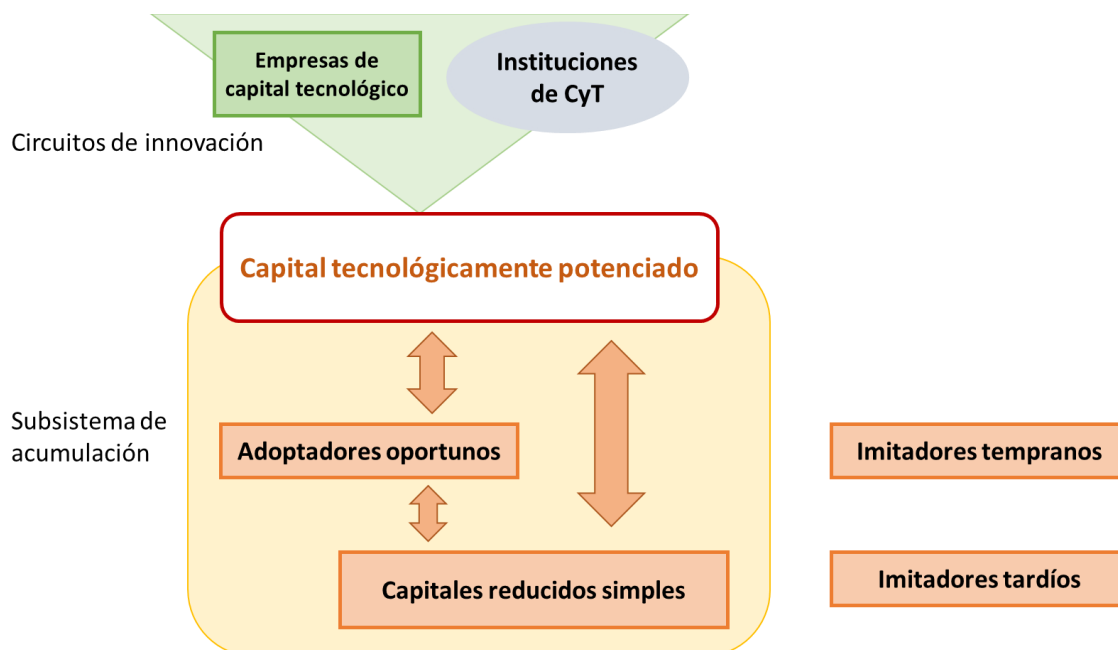
A modo ilustrativo, el diagrama 2.2.3.1. presenta un esquema de subsistema de acumulación del capital tecnológicamente potenciado y de sus circuitos de innovación.

y RGI (Rikap & Lundvall, 2020; Granstrand, 2020). Debe advertirse que la categoría de RGI puede presentar problemas cuando se aplica a procesos de innovación no modulizables, o no modulizados, según lo explicado por cierta literatura sobre organización industrial -ver, entre otros, Langlois (2002) y Baldwin y Clark (1997)-.

³⁰ Más estrictamente se debería decir que transforma la relación centro-periferia. Al respecto, Sztulwark (2020) revisa la categoría centro-periferia con origen en el estructuralismo latinoamericano (Prebisch, 1949), y sostiene que para abordar la forma específica en que ese antagonismo se reproduce en las condiciones históricas del “nuevo” capitalismo –análogo a la era del capital tecnológicamente diferenciado- es necesario considerar la emergencia de una lógica estructural con forma de cadena, que diferencia al interior de los distintos sectores productivos las actividades de producción de las de reproducción de conocimiento, donde la nueva lógica estructural alude al pasaje de una función (periférica) de adoptante a otra (del centro) de desarrollador de técnicas productivas y diseños construidos como dominantes por un discurso empresarial.

³¹ Levín, en su texto sobre circuitos de innovación (1977), señala que se puede hacer una tipología de sistemas nacionales de innovación, donde existen sistemas “plenos” -capaces de generar innovaciones mayores- y sistemas adoptativos, que generan las condiciones para adoptar en forma oportuna las técnicas desarrolladas en los sistemas plenos, y en algunos para adaptar las técnicas.

Diagrama 2.2.3.1. Esquema de la estructura del capital industrial tecnológicamente diferenciado.



Fuente: elaboración propia en base a Levin (1997, 2004).

2.3. El ciclo de vida de las trayectorias tecnológicas.

El proceso de diferenciación tecnológica del capital, mediado por la competencia entre los capitales individuales, se desenvuelve a través de ciertas trayectorias tecnológicas e institucionales. Estos patrones surgen de la dinámica endógena de la diferenciación del capital, a partir de los procesos de competencia y cooperación de los capitales individuales. Se requiere de determinadas oportunidades científicas y tecnológicas en conjunción con un determinado marco institucional -lo que remite a la idea de régimen tecnológico presentada por Malerba y Orsenigo (1997)³²- que configuren espacios para la valorización (relativa) del capital potenciado. Esto da lugar a una dimensión meso-económica o sectorial, donde determinadas ramas o sectores industriales serán especialmente aptos como espacio de asiento de las estrategias tecnológicas de los capitales tecnológicamente potenciados. Esta investigación debe, entonces, indagar en los determinantes de dichas trayectorias tecnológicas, sus condiciones de emergencia y desenvolvimiento en el tiempo. A esto apunta la categoría de paradigma tecnológico desarrollada por la corriente neo-schumpeteriana evolucionista (Dosi, 1982; Dosi & Cimoli, 1994)³³.

³² Estos autores definen a un régimen tecnológico como una combinación particular de ciertas propiedades fundamentales de las tecnologías: condiciones de oportunidad y apropiabilidad, grados de acumulabilidad del conocimiento tecnológico y características de la base de conocimientos relevante.

³³ Cabe mencionar que existe una especie de “salto” o discontinuidad teórica entre el marco de diferenciación del capital visto anteriormente y la escuela neo-schumpeteriana evolucionista que pasamos a considerar en esta sección, discontinuidad que implica distintos conceptos de valor, donde los neo schumpeterianos -en general- se apartan de la línea proveniente de la Economía Política Clásica y su Crítica, y al mismo tiempo poseen un horizonte epistémico diferente, que según Robert et al. (2017) está marcado por el cruce entre evolucionismo económico y una perspectiva desde la ontología de la

En Dosi (1982) hay esbozada una relación entre el ciclo del paradigma tecnológico y la estructura de mercado: en la fase de emergencia de un paradigma tecnológico tienen importancia primaria las instituciones que producen y dirigen la acumulación de conocimiento y experiencia, y la existencia de una multiplicidad de actores tomadores de riesgo, preparados para intentar diferentes soluciones técnicas y comerciales. En cambio, la fase de madurez del paradigma suele corresponderse con el oligopolio: la producción, explotación y difusión comercial de innovaciones están mucho menos separadas y el propio cambio tecnológico se vuelve parte del patrón de competencia oligopolística³⁴. Si uno cruza este argumento con el proveniente de la diferenciación tecnológica del capital, tanto en la fase de emergencia como de madurez del paradigma tecnológico, la estructura de mercado endógena al proceso de diferenciación mostraría a un conjunto de firmas de líderes -los capitales tipo III- que controlan los procesos innovativos, coordinado una multiplicidad de circuitos de innovación, donde la fase del paradigma revela el grado en que las actividades innovativas son llevadas a cabo por una red de actores externos, en fases iniciales, o bien en una fase más avanzada donde el papel de la I+D “in-house” tenga un rol considerablemente mayor -en el marco de una incertidumbre tecnológica menor-. En cualquier caso, la tendencia es que las grandes empresas de capital potenciado retienen el control sistemático de la innovación, aún resaltando que la fase emergente de un paradigma genera oportunidades de recambio en el polo del capital potenciado, con eventuales nuevos entrantes³⁵.

Precisamente el ciclo de vida de un paradigma tecnológico es punto muy importante para este trabajo. Aquí son relevantes los desarrollos de Carlota Pérez -junto a otros autores como en Freeman y Pérez (1988); Pérez y Soete (1988)-, quién toma la idea que proviene de la literatura del ciclo del producto (Vernon, 1966) y sostiene que es posible hablar del ciclo de vida de una tecnología³⁶. Así es posible caracterizar sus distintas etapas, con los umbrales mínimos requeridos en distintas dimensiones -de inversión en capital fijo, de acceso a base de conocimientos, de experiencia productiva y de comercialización- que enfrentan empresas y países para insertarse exitosamente en el desarrollo de nuevas tecnologías, umbrales que varían tanto en términos absolutos como relativos a lo largo del ciclo³⁷. Trabajos previos han precisado

complejidad. Aún así, tal como señalamos más arriba, existe un alto grado de complementariedad que vale la pena explorar y es de suma utilidad para este trabajo.

³⁴ En forma análoga los regímenes Schumpeter Mark I y Mark II, respectivamente, que proponen Malerba y Orsenigo (1997).

³⁵ Esto es abordado en un reciente trabajo de Rikap (2023), que propone al esquema de monopolios intelectuales (MI) como un régimen tecnológico adicional a Mark I y Mark II, para explicar la co-existencia de grandes firmas incumbentes con altas tasas de entrada y salida de firmas innovadoras.

³⁶ Cada ciclo de producto se desarrolla dentro de una familia más amplia que a su vez evoluciona dentro de un sistema aún más amplio. Así, los sistemas tecnológicos consisten en sucesivos nuevos productos, servicios e industrias relacionadas basados en el campo innovador inaugurado por una innovación radical inicial. Lo que se aplica a las tecnologías individuales en términos de regularidades en el dinamismo y la dirección del cambio técnico ocurre también en el nivel *meso*, en relación con la evolución de todos los productos en un sector y con la de conjuntos completos de sectores interrelacionados. Así, las tecnologías están interconectadas en sistemas y estos, a su vez, se entrelazan y son interdependientes, tanto entre sí como en relación con el entorno físico, social e institucional (Francis, 2018).

³⁷ En particular, en Pérez y Soete (1988) se analizan los umbrales mínimos correspondientes al ciclo de las tecnologías y de los sistemas tecnológicos. Esquemáticamente, existe una fase I que se caracteriza por bajos umbrales de experiencia e inversión de capital, pero altos requerimientos de conocimiento científico y tecnológico y de externalidades (infraestructura de CyT), la fase II está centrada en los procesos de producción, los umbrales de conocimiento tecnológico decrecen, pero aumentan los

cuáles son los umbrales mínimos para las biotecnologías en términos de experiencia productiva en bioproceso, de conocimiento en tecnología de ADN recombinante y cultivos celulares, de capacidades regulatorias, y de escala mínima eficiente, diferentes según la fase del ciclo tecnológico (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a). A los fines de este trabajo, esto permite analizar cómo evolucionan los umbrales que imponen en la competencia ciertos capitales tecnológicamente potenciados a las empresas de capital reducido. Este punto es central para pensar lo que viene sucediendo en el sector biotecnológicos, donde se dieron sucesivas oleadas tecnológicas, asociadas a diferentes generaciones de productos, que fueron recreando las condiciones de acceso al mercado para imitadores o adoptadores tempranos (Gutman & Lavarello, 2010; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b; Pisano, 2006b). Esto también se relaciona a la posibilidad de un estado pre-paradigmático³⁸ en la biotecnología moderna, lo que se retomará en el Capítulo 4.

A su vez, estos ciclos de sistemas tecnológicos están inmersos en la dinámica más general del ciclo de vida de los paradigmas tecno-económicos (Freeman & Pérez, 1988)³⁹, que hacen referencia a la dimensión sistémica del proceso de acumulación de capital. Considerado en el marco del proceso de diferenciación tecnológica del capital, es posible pensar no solo espacios de estructurales de valorización potenciada, sino también una jerarquía de dichos espacios, donde aquellas firmas que controlen la innovación en las industrias motrices del paradigma tecno-económico cuentan con ventaja en la competencia en el mismo polo del capital tecnológicamente diferenciado, dada la transversalidad intersectorial del impacto de dichas innovaciones, permitiendo la disputa de ganancias extraordinarias en subsistemas de acumulación asentados en otros sectores. Esto tiene dos implicancias generales para los estudios de la industria biotecnológica, por un lado el carácter transversal de la biotecnología, o bien de tecnología de propósito general (Bresnahan & Trajtenberg, 1995; Rosenberg & Trajtenberg, 2004, p. 65), hace que los capitales potenciados con capacidades de control sobre la innovación en biotecnología tengan oportunidades de disputar sectores donde ésta es un insumo clave, como la industria farmacéutica, de la que trata este trabajo, pero también de las industrias agroalimentarias y sectores manufactureros donde los insumos biotecnológicos juegan un rol relevante (Bisang et al., 2009). Y por otro lado, si se acepta el rol central y dominante de las TICs en el actual paradigma tecno-económico (Francis, 2018), los capitales potenciados que dominen sus industrias motrices y vectoras, como las empresas gigantes de la informática, tendrían la oportunidad de avanzar sobre el sector de biotecnología en salud, lo

requerimientos de experiencia productiva y de comercialización, y también la inversión mínima. En la fase III las condiciones principales están claramente establecidas, hay un significativo aumento de los umbrales de inversión dada la mayor escala productiva (y del tamaño de la firma), así como elevados umbrales de experiencia en administración. Finalmente en la fase IV, con productos y procesos estandarizados, los umbrales de conocimiento científico y tecnológicos son relativamente bajos, dada la mayor codificación y la disponibilidad de adquisición en el mercado, mientras el umbral de inversión en capital fijo es elevado (Pérez & Soete, 1988).

³⁸ Según Teece (1986) -en base a Abernathy y Utterback (1978) y Dosi (1982)-, en este estadio los diseños de los productos son fluidos, los procesos de fabricación están organizados de manera flexible y adaptativa, y se utiliza equipamiento generalizado en la producción. La competencia entre las empresas se manifiesta en la competencia entre los diseños, hasta que surge un diseño dominante.

³⁹ Para que una revolución tecnológica se transforme en paradigma tecno-económico no solo debe afectar al sistema o plataforma tecnológica que incube en forma directa -al que da origen o sobre el que se monta-, sino que debe difundirse y permear en toda la estructura económica.

que abre un escenario de rivalidad intensificada entre los capitales potenciados de ambos sectores. De todos modos, es importante señalar que el grado de dicha dominancia de las TICs sobre la biotecnología es discutida por algunos autores y autoras que enfatizan tanto el enorme potencial de despliegue de las aplicaciones biotecnológicas como cierta autonomía y especificidad de la base de conocimientos de la biología (Tylecote, 2019; Sztulwark & Lavarello, 2021). Esta discusión queda por fuera del foco de esta Tesis, pero vale aclarar que aquí se considera a la moderna biotecnología como una revolución científica y tecnológica que ha dado lugar a nuevas trayectorias tecnológicas, o paradigma tecnológico en el sentido de Dosi, o a una constelación de sistemas o plataformas tecnológicas en el de Pérez.

2.4. Estudio de las formas concretas del capital diferenciado: aportes de la teoría de la firma evolucionista y estrategias empresariales.

La teoría de la diferenciación del capital brinda una forma más desarrollada y concreta del proceso de acumulación de capital en general, esencial para comprender la dinámica en la que se insertan las firmas dentro de la estructura polar del capital industrial contemporáneo. No obstante, avanzar en el estudio de las estrategias empresariales particulares -según se contempla en los objetivos de este trabajo- requiere incorporar críticamente un marco conceptual que permita analizar las formas concretas del capital diferenciado, de los subsistemas de acumulación que comanda y sus redes de innovación. Ya se dio un paso importante al desarrollar la categoría de paradigmas tecnológicos y el ciclo de vida de las trayectorias tecnológicas, pero queda definir un marco para analizar las estrategias a nivel de las firmas o grupos empresariales. Es aquí, como ya adelantamos, donde la teoría de la firma evolucionista neo-schumpeteriana otorga un valioso aporte, dado que se centra en brindar un marco del comportamiento de las firmas en un contexto de cambio tecnológico, donde la innovación está en el centro de escena, y da cuenta de las heterogeneidades y asimetrías propias de este contexto.

No se desarrollará aquí la extensa bibliografía evolucionista sobre el accionar de la firma que se ha generado desde la década de 1980 hasta el presente, sino que interesa señalar algunos aspectos medulares para complementar y especificar los comportamientos diversos de las empresas en sectores de alto dinamismo tecnológico, como lo es el biotecnológico. Esta variabilidad en el comportamiento y características de las firmas es resaltada por el marco evolucionista, desde el cual R. Nelson (1991) señala tres características estrechamente relacionadas: las estrategias, la estructura organizacional y las capacidades principales de las empresas. En esta visión las estrategias comprenden un conjunto amplio de compromisos de la firma que definen sus objetivos y la manera en que intentará conseguirlos. La estructura comprende la forma en que una empresa está organizada y es dirigida, y cómo se implementan realmente las decisiones. Estrategia y estructura generan y moldean las capacidades organizacionales, entendiendo a estas como aquellas tareas que una firma puede realizar particularmente bien. Para comprender mejor la categoría de capacidades centrales o principales (*core capabilities*) se puede ver cómo esto se traduce en términos de la idea de rutinas organizacionales que desarrollaron Nelson y Winter (1982)⁴⁰.

⁴⁰ En este enfoque una firma puede ser entendida como una jerarquía de prácticas rutinizadas, entre las cuales se pueden distinguir aquellas rutinas de orden inferior, y cómo estas son coordinadas, y aquellos procedimientos de orden superior que dirigen lo que se realiza en los órdenes inferiores. Este

Dicho esto, es posible incorporar críticamente estos elementos en un abordaje de la diferenciación del capital teniendo en cuenta que esta no solo busca dar cuenta de las heterogeneidades en las capacidades de las firmas, y en particular las diferentes capacidades para innovar y adoptar o imitar dichas innovaciones, sino que se trata de la regeneración sistemática de la capacidad de innovar por parte del capital potenciado, que le brinda a su vez una capacidad competitiva superior a partir de la cual comanda subsistemas de acumulación. En cierto grado esto es captado y desarrollado a su manera por la noción de “capacidades dinámicas”. Teece et al. (1997) se refieren a “*esta capacidad de lograr nuevas formas de ventaja competitiva como “capacidades dinámicas” para enfatizar dos aspectos clave (...). El término “dinámico” se refiere a la capacidad de renovar competencias para lograr congruencia con el cambiante entorno del mercado (...). El término “capacidades” enfatiza el papel clave de la gestión estratégica en la adaptación, integración y reconfiguración de las habilidades, los recursos y las competencias organizacionales internas y externas para cumplir con los requisitos de un entorno cambiante*” (D. J. Teece et al., 1997, p. 515). Nos parece clave, visto desde la perspectiva de la diferenciación del capital, entender esta integración de capacidades “externas” como formas de la centralización de capital en los subsistemas de acumulación, así como también de la capacidad de articular y apropiar el trabajo de los circuitos de innovación.

Estas capacidades están compuestas por rutinas o procedimientos organizacionales de distintos tipo y jerarquía, pero el contenido de esos procedimientos y las oportunidades para desarrollar ventajas competitivas están moldeadas, en un momento dado, por los activos que la firma controla -internos y externos a la firma- y se encuentran insertas en una trayectoria que condiciona su desarrollo. Desde la perspectiva de la apropiación de los resultados de la innovación emerge uno de principales aportes sobre innovación e estrategias empresariales, el trabajo “*Profiting from technological innovation*” de D.J. Teece (1986), que si bien está centralmente enfocado en la competencia entre la firma innovadora y sus competidores sucesivos -imitadores, proveedores, otros incumbentes con activos complementarios-, puesto en el marco del capital diferenciado nos permite estudiar la manera en que el capital potenciado logra controlar y apropiar los beneficios extraordinarios a partir de las innovaciones surgidas en las empresas tipo IV de capital tecnológico.

Precisamente, Teece (1986) resalta el hecho de que en numerosas ocasiones la firma innovadora que introduce por vez primera al mercado un producto o proceso no es el principal beneficiario económico, sino que el lugar que ocupará en la apropiación de beneficios dependerá principalmente de tres variables: *i)* el régimen de apropiabilidad, cuyas dimensiones más relevantes son la naturaleza de la tecnología o conocimiento –es decir, las características de la base conocimientos- y la eficacia de los mecanismos de protección de la propiedad legal; *ii)* los activos complementarios, cuyo rol es central para desplegar una innovación en el mercado, incluyendo capacidad de manufactura, red de distribución y comercialización, actividades de marketing, entre otras, activos complementarios que se clasifican en genéricos, específicos y co-específicos según su relación con cada innovación⁴¹; y *iii)* el diseño dominante, que hace

comportamiento rutinizado de una organización define un conjunto de cosas que esta es capaz de hacer con confianza.

⁴¹ Los activos complementarios genéricos no están directamente vinculados a cada innovación en particular, mientras que los específicos tienen una dependencia unilateral –ejemplo, un equipo industrial

referencia al ciclo de vida de la trayectoria tecnológica -tal como vimos en la sección sobre paradigmas tecnológicos-. Dependiendo de las distintas combinaciones de estas tres variables, se presentan estrategias distintas para la firma innovadora, que implican distintos grados de internalización de actividades, formas distintas de relacionarse con los poseedores de activos complementarios y de responder frente el régimen de apropiabilidad.

En este marco, las grandes firmas -que en nuestra interpretación refieren en su mayoría a capitales potenciados- suelen encontrarse en posición ventajosa por poseer los activos complementarios específicos y co-específicos, mientras que firmas más pequeñas -las de capital tecnológico tipo IV, interpretamos- deben o bien afrontar la construcción de dichos activos, o realizar acuerdos y alianzas con los poseedores de dichos activos, que muchas veces son potenciales competidores. A esto se suma la incertidumbre en torno al grado de aceptación en el mercado que tendrán las innovaciones -lo que se acentúa en la etapa pre-paradigmática cuando aún no está definido el diseño dominante-, incertidumbre que no afecta a todas las firmas por igual, y las grandes empresas -con posición ventajosa en activos complementarios- pueden sacar provecho de esta situación, forzando a las pequeñas firmas innovadoras a llegar a acuerdo y alianzas, lo que puede dar lugar a dinámicas centralizadoras de retroalimentación positiva. Y además, si bien el régimen de apropiabilidad condiciona las estrategias y posibilidad de crecimiento de las firmas innovadoras (y de las imitadoras también), algunas grandes firmas pueden incidir activamente en modificar el régimen de apropiabilidad⁴². A partir de este esquema, Pisano (2006a) brinda una explicación de la configuración que adopta la industria biofarmacéutica a nivel global, donde buena parte de las actividades de I+D son llevadas a cabo por empresas e instituciones que, al carecer de un conjunto de activos complementarios co-específicos clave, terminan subordinadas a las grandes empresas farmacéuticas que controlan el sector y a su vez inciden en el régimen de apropiabilidad.

Por último, cabe el desafío de vincular un marco analítico desarrollado desde la óptica del desempeño de las firmas en países desarrollados, como el que acabamos de ver, a lo que acontece en países periféricos semi-industrializados. Esto implica pasar de mirar lo que sucede con las trayectorias de las empresas de capital tecnológico en su relación con el capital potenciado, a las trayectorias de capitales tipo II, en especial aquellos “de avanzada” que logran cierto grado de potenciación -que denominamos “parcial”- a partir de la adopción oportuna de tecnología, vía la imitación temprana. Este ejercicio de vinculación en el sector biofarmacéutico tiene un antecedente en Lavarello, Gutman y Sztulwark (2018b) donde se precisa que es necesario analizar una perspectiva que involucre el caso de empresas entrantes a un mercado, que inicialmente no cuenta con los umbrales necesarios para desarrollar un nuevo producto. Para esto, recurriendo a la literatura de organización industrial, consideran el enfoque de Caves y Porter (1977) que hace hincapié en las estrategias de los competidores potenciales frente a las altas barreras y a la incertidumbre. Así, dentro de una misma industria existen distintos “segmentos estratégicos” que agrupan empresas con capacidades que le son comunes,

específicamente diseñado para producir un nuevo producto-, y los co-específicos una dependencia mutua.

⁴² Por lo cual, desde una óptica evolucionista, se da un proceso de interacción no lineal y co-evolución con el ambiente. Aún más, en esta perspectiva el establecimiento de diseños dominantes y paradigmas tecnológicos es una propiedad emergente resultante de la interacción entre las firmas, el mercado, las trayectorias previas y la configuración institucional.

y existen posibilidades de entrada secuencial desde segmentos estratégicos secundarios con menores barreras hacia los segmentos estratégicos con mayores barreras. A partir de la conjunción de este análisis con los aportes neo-schumpeterianos, Lavarello, Gutman y Sztulwark (2018a) plantean un marco conceptual que permite explicar cómo los nuevos competidores pueden sortear las nuevas barreras generando recursos financieros y acumulando capacidades tecnológicas para llevar adelante la entrada en los segmentos de productos más complejos.

Lo anterior permite a esta literatura apreciar como frente a las distintas generaciones de productos biofarmacéuticos lanzados por las grandes empresas innovadoras de capital potenciado, se generan segmentos estratégicos⁴³ con distinta complejidad de acceso, frente a lo cual ciertas firmas o grupos empresarios de países semi-industrializados se dan distintos tipos de estrategias para fortalecer su posición competitiva y captar beneficios extraordinarios mediante la adopción o, principalmente, la imitación temprana⁴⁴. De esta manera, podemos releer estos aportes sugiriendo que aquellos capitales de países periféricos que tengan acceso a ciertos umbrales mínimos de infraestructura de ciencia y tecnología, incluidos los recursos humanos especializados, pueden apuntar a lograr cierto grado de potenciación parcial –como capitales “tipo II de avanzada”- accediendo a los potenciales segmentos estratégicos que habilita el paradigma biotecnológico. A su vez, el camino para pasar de imitadores duplicativos a imitadores tempranos -o creativos, ver Kim (1997)- (¿y eventualmente innovadores?) abre el escenario a distintas estrategias tecnológicas-empresariales, como la de entrada secuencial, o el salto de etapas (Lee & Lim, 2001). En cualquier caso, la viabilidad de la estrategia a seguir estará condicionada por la posición de activos internos y externos a la firma, sus capacidades dinámicas, y la trayectoria tecno-productiva en la cual esté inserta.

2.5. La dimensión geográfica-local en los procesos de innovación.

Continuando la tarea delineada por los objetivos de esta investigación, cabe indagar sobre la dimensión geográfica-espacial del proceso de diferenciación tecnológica del capital y el proceso de cambio tecnológico. En particular, se requiere un marco conceptual capaz de aprehender como el despliegue de los capitales tipo II de avanzada con estrategias imitativas se sustenta en la emergencia y desarrollo de entramados locales o áreas geográficamente delimitadas les permiten alcanzar los umbrales de acceso a infraestructura de CyT. Es decir, se evidencia la necesidad de desarrollar un marco conceptual que permita dar cuenta de la espacialidad de las redes de conocimiento y los circuitos de innovación, la diferente centralidad de estos espacios en las estrategias del capital potenciado, y cómo el grado de dicha centralidad varía con el tiempo, y en simultáneo –y en relación- cómo se reconfigura la geografía económica de los subsistemas de acumulación.

⁴³ Segmentos que funcionan como espacios de confrontación de estrategias de diversos capitales, con distintos grados de libertad que reflejan el grado de potenciación alcanzado, donde participan tanto capitales tipo III, como tipo II de avanzada junto a la acción de los Estados. De esta dinámica, el segmento de los biosimilares puede emerger con características distintas, según diferentes requisitos aprobatorios y de propiedad intelectual que dan lugar a distintas configuraciones tecno-económicas posibles por parte de los productores de biosimilares.

⁴⁴ Que para el caso de drogas biotecnológicas también pueden caracterizarse como estrategias de “imitación creativa” -dado que en medicamentos complejos de origen biológico el (bio)proceso siempre afecta el producto- (Lavarello, Gutman, Díaz, et al., 2018, pp. 130-132).

Con esto en vista, el abordaje propuesto parte del enfoque de “sistemas de innovación”, cuya formulación a fines de los ‘80 y principios de los ‘90 se asoció principalmente a la idea de sistemas nacionales de innovación (SNI) (Lundvall, 2010; R. Nelson, 1993; Freeman, 1987), con el énfasis en el carácter no lineal y complejo de los procesos de innovación, que posee un carácter sistémico resultante del proceso de interacción de agentes heterogéneos. Uno de los aportes más valiosos al problema de esta investigación es la distinción que hace esta corriente del rol de los aprendizajes interactivos en los procesos de innovación, al ampliar el espacio de oportunidades y la información disponible para las actividades de búsqueda de nuevas rutinas (aprendizaje e innovación)⁴⁵. Resultan clave los vínculos del tipo proveedor-usuario y del tipo universidad-empresa, en tanto ponen en relación bases de conocimientos complementarias evitando quedar atrapado en los senderos tecnológicos determinados por el conjunto de rutinas existentes en la organización.

Tomando parte de estos argumentos, se desarrolló una corriente que pone el foco en sistemas regionales y locales de innovación, que considera que el aprendizaje a través de la creación de redes y la interacción es la fuerza crucial que impulsa hacia la generación de *clusters*-entendidos como aglomeraciones territoriales de empresas, instituciones y organizaciones con fuertes interconexiones y similares bases tecnológicas (Gutman et al., 2018)-. Dicha corriente complejiza y va más allá del concepto de economías de aglomeración Marshalliano asociado a las externalidades surgidas de mercados de trabajo especializados, insumos especializados no comerciales y economías de alcance producto de profundizar de la división del trabajo (Marshall, 1982). Las formas en que las empresas aprenden en *clusters* innovadores abarcan las relaciones entre usuarios y productores, las colaboraciones formales e informales, la movilidad entre empresas de trabajadores calificados y los *spin-off* de nuevas empresas a partir de las empresas, universidades y centros de investigación existentes (Breschi & Malerba, 2001). De esta manera, una primera mirada de los sistemas locales o *clusters* tecnológicos o innovativos⁴⁶ resalta que la proximidad geográfica de diversos actores favorece los vínculos en los que se generan los procesos de aprendizaje interactivos y las redes de conocimiento, lo cual da lugar a una visión

⁴⁵ Como fuera mencionado, según Nelson y Winter (1982) las firmas comprenden un conjunto de rutinas organizacionales que funcionan como memoria colectiva u organizacional, y la innovación implica una actualización de este conjunto de rutinas, lo que está estrechamente vinculado a los procesos de aprendizaje.

⁴⁶ Una revisión de la literatura de *clusters* de alta tecnología (CAT) puede encontrarse en Gutman, et al. (2018), donde se pone en evidencia las diferencias derivadas de las distintas bases de conocimiento, de las especificidades de cada paradigma tecnológico y de los sectores de aplicación, y se señala que existen un conjunto de elementos o factores comunes a todos los tipos de CAT -la importancia de precondiciones referidas al entramado productivo local y a la infraestructura de CyT y de servicios especializados; la articulación entre sistemas locales, regionales y nacionales de innovación; la importancia del contexto regulatorio y de financiamiento; y los diferentes alcances de las políticas públicas de innovación y productivas, regionales y nacionales-. Esto es abordado por la categoría de “sistemas locales de innovación y producción” (LIPS por su sigla en inglés), que combina aportes sobre desarrollo del estructuralismo latinoamericano con la visión de la escuela neo-schumpeteriana sobre sistemas de innovación (Lastres et al., 2014). Según este enfoque los procesos de innovación están profundamente influenciados por el contexto macroeconómico, y la evolución de cualquier sistema económica nacional o regional depende en buena medida de su lugar en la estructura jerárquica y de poder de la economía mundial (Podcameni et al., 2019).

territorialmente anclada de los procesos de innovación. Esto es lo que viene a problematizar y estudiar en profundidad la literatura de geografía económica evolucionista.

2.5.1. El abordaje de las proximidades.

La geografía económica evolucionista puso en discusión en la década de 1990 los principales argumentos que señalaban a la proximidad geográfica como condición necesaria para desarrollar procesos de innovación. Según vimos, la clave está en los vínculos que favorecen procesos de aprendizaje por interacción, y aquí el razonamiento es que la cercanía geográfica (absoluta o relativa) o co-localización resulta fundamental para la transmisión de conocimiento tácito, y precisamente las actividades de I+D y de innovación son caracterizadas como intensivas en este tipo de conocimiento⁴⁷. Este abordaje tiene como antecedente la literatura francesa de geografía económica, que sugiere que la proximidad geográfica es una vía que puede facilitar la coordinación, pero no es la única. Se introduce entonces una nueva dimensión de proximidad, distinta de la geográfica, la llamada proximidad organizacional, que puede suplantar como medio de coordinación a la co-localización y además coordinar relaciones a distancia (Rallet & Torre, 2000).

Con este antecedente, Boschma (2005) hace una revisión crítica donde recupera algunos de los puntos centrales del enfoque de las distintas dimensiones de proximidades, pero a la vez propone una distinción analítica de la dimensión “organizacional”, distinguiendo de ella las dimensiones cognitivas y sociales, y adicionado la dimensión institucional, en un esfuerzo ecléctico que integra los abordajes evolucionistas, neo-institucionalistas, de la sociología económica y del institucionalismo estadounidense. A continuación se presentan las cinco dimensiones de proximidades propuestas por dicho autor.

2.5.1.1. Proximidad cognitiva.

Los agentes económicos están sujetos a racionalidad limitada, y para reducir la incertidumbre las firmas tienen un comportamiento rutinizado (R. Nelson & Winter, 1982). En el caso de la búsqueda de nuevo conocimiento, como regla o heurística las firmas tienden a explorar en proximidad de su base de conocimientos existente, lo que provee tanto oportunidades como limitaciones. Así, la innovación y la generación de conocimientos son usualmente resultados acumulativos y localizados de procesos de búsqueda internos de la firma con un alto componente tácito. Esto implica que el conocimiento se encuentra disperso entre diferentes organizaciones. Y tal como se señaló más arriba, la creación de conocimiento y el aprendizaje dependen en buena medida de la combinación de capacidades diversas y complementarias de agentes heterogéneos -i.e. aprendizaje interactivo-.

Ahora bien, la transferencia efectiva de conocimiento requiere capacidad de absorción para identificar, interpretar y explotar el nuevo conocimiento. Para que esto sea posible la distancia cognitiva entre los agentes involucrados no debe ser muy grande, lo que significa que las bases de conocimientos de los agentes o firmas deben ser lo suficientemente cercanas al nuevo conocimiento para procesarlo en forma exitosa. Entonces la noción de proximidad cognitiva indica que los agentes que comparten una misma base de conocimientos pueden aprender los unos de los otros. Pero, al mismo tiempo, un exceso de proximidad de cognitiva puede ser

⁴⁷ Mientras que Rallet y Torre (2000) proponen que la distinción relevante es entre interacción formales e informales, dado que se trata de estudiar cómo se coordinan los agentes vinculados.

perjudicial para la innovación por tres razones principales (Boschma, 2005): *i*) la construcción de conocimiento suele requerir conocimientos distintos y complementarios; *ii*) un exceso de proximidad cognitiva puede llevar a un proceso de encerramiento (*lock-in*)⁴⁸; y *iii*) la proximidad cognitiva aumenta el riesgo de *spill-overs* involuntarios⁴⁹.

En consecuencia, existe un *trade-off*, una distancia cognitiva no muy grande entre firmas permite una comunicación efectiva y el aprendizaje, mientras que una distancia no muy chica evita el encerramiento, en especial cuando se requiere acceso a diferentes áreas de conocimiento para la innovación de producto⁵⁰.

2.5.1.2. Proximidad organizacional.

La dimensión organizacional cobra relevancia en los procesos de aprendizaje interactivo e innovación por la necesidad de coordinar el intercambio de partes complementarias de conocimiento poseídas por distintos actores en y entre las organizaciones. Como se adelantó más arriba, en este punto Boschma se diferencia de la noción de proximidad organizacional de Rallet y Torre (2000) y de buena parte de la literatura que la considera una categoría donde se incluyen aspectos de la dimensión cognitiva. Esta última versión amplia de la dimensión organizacional concibe a esta proximidad como la pertenencia a una misma organización o comunidad profesional, organización definida por constituir un conjunto de rutinas -explícitas e implícitas- que permiten la coordinación entre los miembros de una misma organización, lo que incluye una similaridad en la cual los actores son conectados por el hecho de compartir el mismo espacio de referencia y conocimiento. Frente a esto Boschma opta por distinguir analíticamente entre la proximidad cognitiva y la organizacional. Esta última es definida como la medida en la que se comparte relaciones en un arreglo organizacional. Esto implica al grado de autonomía y control que se puede ejercer, y se asume una suerte de continuo desde un extremo de baja proximidad organizacional, que significa ausencia de lazos entre actores independientes (o bien el mercado como única instancia de vinculación), a uno de alta proximidad que implica lazos fuertes como una firma o red jerárquicamente organizada, pasando por puntos intermedios como redes con lazos más débiles entre agentes autónomos -*joint ventures*, acuerdos y alianzas, redes flexibles de producción y conocimiento-⁵¹.

⁴⁸ En el sentido de que las rutinas dentro de una organización -y también entre organizaciones- obscurecen la visión sobre nuevas tecnologías. Esto es similar a lo que sucede en el caso de los paradigmas tecnológicos descritos por Dosi (1982), que se vio anteriormente, cuando señala que estos no solo tienen un componente prescriptivo sobre el sendero tecnológico a seguir, sino también un fuerte componente de exclusión, es decir posibles caminos a no seguir, acotando de esta forma el espacio de búsqueda tecnológica, lo que termina por definir una trayectoria tecnológica.

⁴⁹ Además, en caso de alta proximidad cognitiva las firmas competidoras entre sí son reacias a compartir conocimiento, y cuando operan en el mismo campo tecnológico son pocas las capacidades complementarias que pueden compartir. Aquí Boschma hace referencia a un trabajo de Cantwell y Santangelo (2002) que indica que las firmas tienden a no co-localizar sus actividades de I+D cuando operan en el mismo campo tecnológico.

⁵⁰ En palabras de Boschma (2005, p. 5), “...*effective learning by interaction may be accomplished by maintaining some cognitive distance (limiting cognitive overlap) while securing cognitive proximity (i.e. for the sake of communication, there must be sufficient overlap)*”.

⁵¹ El punto de partida teórico de esta concepción de la dimensión organizacional se encuentra en gran parte en la teoría de los costos de transacción, donde la incertidumbre y la racionalidad limitada de los agentes sumado a la posibilidad de oportunismo dan lugar a una variedad de estructuras de gobernanza de los contratos económicos (Williamson, 1979). Sin embargo, en Boschma hay un mayor acento en el

Entonces, se espera que un alto grado de proximidad organizacional sea beneficioso para el aprendizaje y la innovación, dado que la creación de nuevo conocimiento viene de la mano con la incertidumbre y el oportunismo, lo que requiere fuertes mecanismos de control para asegurar la apropiabilidad y una recompensa suficiente de las inversiones en nueva tecnología, y aún más, la transferencia de conocimiento complejo requiere de lazos fuertes debido a la necesidad de retroalimentación. Sin embargo, un exceso de proximidad organizacional puede ser perjudicial para la innovación, dado el riesgo de quedar atrapado en una relación de intercambio específica y asimétrica, a lo que se suma que las redes intra e inter organizacionales pueden tornarse demasiado cerradas (*inward-looking systems*) limitando el acceso a información novedosa que requiere salirse de los canales establecidos. Además, las formas jerárquicas de gobernanza carecen de los mecanismos de retroalimentación que son más comunes en las relaciones más simétricas, lo que limita el aprendizaje por interacción y genera problemas de incentivos para las ideas novedosas.

Ante los problemas de falta de flexibilidad de un exceso de proximidad organizacional, y de la falta de control que incrementa el riesgo de oportunismo cuando dicha proximidad es muy baja, Boschma sostiene que los “sistemas débilmente acoplados” (*loosely coupled systems*) pueden ser una solución. Esto requiere una estructura organizacional horizontal con unidades descentralizadas, y al mismo tiempo una coordinación centralizada que puede juntar dichas unidades, estimulando al aprendizaje interactivo, y que integre los nuevos conocimientos en sus rutinas organizacionales, permitiendo explotar el nuevo conocimiento. Así, una fuerte coordinación de una red (por ejemplo a través de una firma local grande) constituye un marco más o menos estable para la interacción y la comunicación. Además, siguiendo a Nooteboom (2001), este tipo de estructura organizacional puede favorecer los requerimientos de la dimensión cognitiva, agrupando agentes con cierto grado de proximidad cognitiva, pero también asegurando cierta distancia a través de subunidades relativamente autónomas dentro de una organización, o a través de redes basadas en la confianza entre organizaciones. Agregamos que, precisamente, este tipo de redes de conocimiento con coordinación centralizada es una de las formas predominantes que adopta la programación de circuitos de innovación por parte de las empresas de capital tecnológicamente potenciado, combinando inversiones de “capital semilla” en *start-ups* tecnológicas y acuerdos de desarrollo conjunto, con proyectos de diverso índole que también involucran a instituciones públicas de CyT.

2.5.1.3. La proximidad social.

La noción de proximidad social se basa en la literatura de enraizamiento (*embeddedness*) social de las relaciones económicas, con autores destacados como Polanyi y Granovetter, a partir de lo cual Uzzi (1997) hace una revisión crítica que es tomada por Boschma (2005). Esta literatura entiende que por lo general las relaciones económicas están enraizadas en un contexto de vínculos sociales extra-económicos. Luego, la proximidad social es definida en términos de relaciones entre agentes a nivel micro, entendidas como socialmente enraizadas cuando involucran confianza basada en amistad, parentesco o experiencia, y se excluyen -

grado de control jerárquico y autoridad, una noción más cercana a la de Penrose (2009) donde la centralidad está puesta en el grado de control administrativo y de coordinación que tienen los distintos agentes de la producción.

analíticamente- los lazos a partir de conjuntos de valores, como los étnicos y religiosos que están asociados la noción de proximidad cultural e institucional⁵².

El aprendizaje y la innovación pueden requerir de proximidad social debido, principalmente, a que refuerza la confianza entre las partes, facilitando el intercambio de conocimiento tácito, el cual, por su naturaleza, es mucho más difícil de comunicar y comerciar a través de relaciones puras de mercado. Además favorece un intercambio de información más detallado y holístico (Uzzi, 1997). Así, la proximidad social reduce -aunque no elimina- el riesgo de comportamiento oportunista, lo que favorece el aprendizaje interactivo ya que este requiere de compromiso y relaciones durables, a diferencia de los vínculos puros de mercado que se disuelven en cuanto se hace efectiva la transacción. Sin embargo una excesiva proximidad social también puede generar efectos adversos, como una subestimación de los problemas de oportunismo, y encerrar a los agentes en redes sociales con formas determinadas de hacer las cosas, impidiendo la innovación y capacidad de aprendizaje -el costo de oportunidad de negar la entrada a agentes exteriores a la red-⁵³.

Aquí debe tenerse en cuenta el rol distintivo que juega la proximidad geográfica, dado que la cercanía física estimula la proximidad social por facilitar la interacción social y la construcción de confianza entre las personas.

2.5.1.4. La proximidad institucional.

Como se mencionó anteriormente, el conjunto de lazos entre agentes que se da a partir de compartir un marco institucional a nivel "macro" es lo que Boschma incluye en la dimensión institucional de las proximidades, haciendo una distinción analítica en línea con North (1990)⁵⁴. Las instituciones, en esta acepción, son definidas como conjuntos compartidos de hábitos, rutinas, reglas o leyes que regulan la interacción entre agentes (Edquist & Johnson, 1997), y funcionan como unificadoras de la acción colectiva debido a que reducen la incertidumbre y los costos de transacción. Las instituciones pueden ser tanto formales -como leyes y reglas escritas- como informales -como normas y hábitos culturales-, y son mecanismo que habilitan y restringen el nivel de transferencia de conocimiento y el aprendizaje interactivo.

Con respecto a esto último, pueden ser un factor habilitante dado que la proximidad institucional provee condiciones estables para que el aprendizaje interactivo se torne efectivo: un lenguaje común, un conjunto de hábitos compartidos, un sistema legal que asegure derechos de propiedad, etc., proveen una base para la coordinación económica y el aprendizaje interactivo. Pero también pueden tornarse un factor restrictivo, ya que las instituciones conforman un entorno de interdependencias mutuas en un sistema institucional que puede

⁵² Esto en consonancia con el análisis de Uzzi (1997) limitado a lo que denomina "enraizamiento estructural", dejando afuera el enraizamiento institucional y político.

⁵³ Frente a este "trade-off", nuevamente Boschma propone una "proximidad intermedia", tomando la idea de Uzzi (1997) de que una red de agentes que posea una mixtura de relaciones enraizadas y de mercado puede asegurar al mismo tiempo proximidad y distancia social. Los lazos de mercado mantienen a las firmas alertas, y con flexibilidad y apertura a oportunidades exteriores, mientras que las relaciones enraizadas disminuyen los costos de transacción y facilitan el aprendizaje interactivo al interior de la red.

⁵⁴ Los desarrollos en torno a la proximidad institucional parten en buena medida de la literatura institucionalista basada en el enfoque de costos de transacción (North, 1994).

causar inercia local (Hall & Soskice, 2001)⁵⁵. Entonces, se puede dar un proceso de encerramiento a partir de sistema institucionales “*inward-looking*” con jugadores poderosos que responden al cambio en forma muy rutinizada y conservadora (Herrigel, 1993)⁵⁶.

Tal como en el caso de las dimensiones anteriores, Boschma afirma que un exceso de proximidad institucional es desfavorable para la innovación, a la vez que una escasa o muy baja proximidad es también negativa ya que impide la acción colectiva dada la falta de instituciones formales y de cohesión social y valores compartidos⁵⁷. Pero aquí el argumento presenta un problema: si bien la falta de proximidad institucional, en el sentido de falta de normas y reglas compartidas entre los agentes, obstaculiza el aprendizaje interactivo y la innovación, los efectos negativos de encerramiento e inercia parecen producirse más bien por el tipo de institucionalidad, y no por el grado de “proximidad” -esto es, por si son más o menos compartidas estas reglas y normas “macro” y culturales-. Así, un conjunto de agentes pueden estar excesivamente próximos en términos institucionales, pero eso nos dice poco sobre los problemas que pueden enfrentar a la hora de innovar, esto más bien parece depender de la estructura institucional en la cual están insertos, por ejemplo si esta es abierta y flexible, permitiendo -y fomentando- la entrada de nuevos jugadores y el cambio y la adaptación favorables a los procesos innovativos, o por el contrario si se trata de una estructura sumamente rígida, cerrada y conservadora, que limita el aprendizaje interactivo.

Por otra parte, según Boschma la falta de una institucionalidad efectiva se puede compensar parcialmente mediante la proximidad social, en la medida que las relaciones de confianza reducen la incertidumbre y los costos de transacción asociados. A su vez, hay aspectos de la proximidad institucional, como los culturales e informales, que están asociados a la proximidad geográfica-local, y otros, como las leyes e instituciones formales, donde el nivel del Estado-nación o internacional tienen mucho más peso (Boschma, 2005), es decir que se necesita un enfoque analítico multiescalar.

2.5.1.5. De vuelta a la proximidad geográfica.

Luego de la distinción analítica de las distintas dimensiones de proximidad, la proximidad denominada “geográfica” queda reducida a la distancia espacial o física, tanto en términos absolutos como relativos. Aquí una parte importante de la literatura considera que los agentes que se hallan espacialmente concentrados se favorecen de las externalidades de conocimiento, dado que las distancias cortas favorecen el intercambio de conocimiento tácito, e incluso de conocimiento codificado en la medida que su interpretación y asimilación requiere cierto grado de conocimiento tácito. Para aislar el componente geográfico de las otras dimensiones, la

⁵⁵ Dado que cambios en algún componente pueden devenir en inestabilidad, y como resultado o bien no hay lugar para el cambio, o sólo puede ser localizado -cambios menores que no afecten el funcionamiento del conjunto institucional-.

⁵⁶ En palabras de Boschma (2005, p. 9) “...por un lado, un sistema institucional puede convertirse en una situación de encerramiento, sin oportunidades para nuevos jugadores. Por el otro, puede llevar a inercia institucional, perjudicando el desarrollo de innovaciones que requieren la construcción de nuevas estructuras institucionales (Freeman & Pérez, 1988)”.

⁵⁷ De todas formas, Boschma afirma que para lograr una estructura institucional efectiva se requiere un balance entre estabilidad institucional -que reduce la incertidumbre-, apertura y flexibilidad -para experimentar con nuevas instituciones-. Dicho balance se aseguraría mediante controles y contrapesos, como los que proveen las elecciones democráticas, y además se debe evitar que grandes jugadores tomen el control del sistema y lo usen para sus propios fines.

transferencia de conocimientos debiera realizarse sin coordinación explícita entre agentes locales, y Boschma cita como ejemplo la idea de Maskell (2001) de co-localización de firmas en un mismo sector de actividad, que permite que las innovaciones de uno de los agentes sean rápidamente adoptadas por las firmas rivales locales, o el caso de lo que Gordon y McCann (2013) llaman efectos de “pura aglomeración”, que implican ausencia de relaciones formales o estables entre firmas locales. Sin embargo, rápidamente salta a la vista que los efectos recién señalados solo son posibles en la medida que exista cierta cercanía en la dimensión cognitiva, de lo contrario no puede existir aprendizaje por imitación ni aprendizaje interactivo. Por lo tanto, Boschma argumenta, en línea con Howells (2002), que la cercanía geográfica -i.e. de espacio físico- tiene más bien un impacto indirecto, pudiendo cumplir un rol complementario en el fortalecimiento de las proximidades social, organizacional, institucional y cognitiva.

De esta forma, las firmas co-localizadas tienen mayores contactos “cara a cara” que llevan a relaciones más enraizadas socialmente, al tiempo que también estimula la formación y evolución de instituciones como normas y hábitos que favorecen el aprendizaje interactivo y la innovación. Entonces, el aprendizaje interactivo puede ser mejorado por la proximidad geográfica, pero no como condición necesaria ni suficiente. Se puede dar una situación de encerramiento espacial, especialmente en regiones altamente especializadas que tengan una falta de apertura al mundo exterior, lo que intensifica la proximidad cognitiva de los actores locales a un nivel que termina afectando negativamente la innovación⁵⁸.

Además, la cuestión del grado de apertura en la dimensión geográfica también depende de la escala a la que se hace referencia. Y varios mecanismos que están detrás de los procesos innovativos operan a distintos niveles espaciales en simultáneo -ejemplo, las redes interfirma tienden a operar a un grado de agregación espacial mayor que los mecanismos de transferencia de conocimiento como generación de *spin-off* y movilidad de la fuerza laboral, que tiende a suceder a un nivel más local-.

En síntesis, la proximidad geográfica juega un rol como potencial habilitante de las proximidades en las otras dimensiones, que en distintas combinaciones -según se complementen o sustituyan- habilitan la posibilidad de aprendizaje interactivo.

2.5.2. La dinámica de las proximidades.

Lo relevante de este marco conceptual es capturar su dinámica, comprender cómo cambian en el tiempo estas combinaciones de proximidades, que implican distintas jerarquías entre las mismas, es decir que el grado de centralidad de cada una de las proximidades es variable. Parte de la literatura vinculó la dinámica de las proximidades al ciclo de vida de las tecnologías, e incluso de la fase del proceso de I+D. Con respecto a esto último, Rallet y Torre (2000) introducen la noción de proximidad geográfica transitoria al argumentar que las fases iniciales de proyectos de I+D se caracterizan por mayores requerimientos de proximidad geográfica dada la importancia del conocimiento tácito y los intercambios informales, importancia que disminuye en fases más avanzadas, donde un arreglo organizacional adecuado puede sustituir a la

⁵⁸ Este encerramiento espacial puede ser evitado a partir de establecer vínculos no-locales que proveen nuevas ideas y traen variedad al territorio, o bien pueden existir soluciones dentro de la misma región, por ejemplo, promoviendo la diversificación de la base de conocimientos en el entramado productivo local.

proximidad geográfica, mientras que Davids y Frenken (2018) señalan que el tipo de conocimiento necesario varía desde una etapa inicial de investigación con predominio de conocimiento “analítico” altamente codificable que torna menos necesaria la proximidad geográfica entre actores con alta proximidad cognitiva, a uno más “sintético” en la fase de desarrollo, con mayor distancia cognitiva, cuya integración requiere co-localización o bien mayor proximidad organizacional (desarrollo *in-house*), mientras que la etapa final de comercialización requiere un tipo de conocimiento simbólico mucho más contextual, donde la proximidad institucional a nivel nacional cobra mayor relevancia. Por su parte, desde una perspectiva más general, el ciclo de vida de una tecnología reduce la necesidad de proximidad geográfica en la medida que su maduración permita una mayor codificación del conocimiento, o bien tiene el efecto contrario si se abre una etapa de complejización de las bases de conocimiento involucradas (Balland et al., 2013, 2014; Ter Wal, 2013).

En un intento por abordar explícitamente el carácter dinámico de las proximidades, Balland et al. (2014) argumentan que estas cambian en el tiempo por procesos de aprendizajes (proximidad cognitiva dinámica), desacoplamiento (proximidad social dinámica), institucionalización (proximidad institucional dinámica), integración (proximidad organizacional dinámica) y aglomeración (proximidad geográfica dinámica), existiendo una co-evolución entre las proximidades y la generación de redes de conocimiento. Esta co-evolución se manifiesta en una relación causal que en el corto plazo implica que las proximidades favorecen la creación de redes de conocimiento, mientras que en el largo plazo son las redes las que impulsan las proximidades.

Sobre esta discusión, Castelao Caruana et al. (2021), en un punto que es central para economías periféricas, resaltan la existencia de tensiones que se generan entre los procesos de internacionalización de la tecnología y los aprendizajes en los entramados locales que asumen dinámicas idiosincráticas, donde la adopción de nuevas tecnologías frente a trayectorias tecno-productivas e institucionales preexistentes plantean reconfiguraciones espaciales en las que las proximidades asumen un carácter dinámico. Así, la coexistencia de empresas y/o institutos tecnológicos locales, filiales de empresas multinacionales y/o empresas bajo control de grupos nacionales dan cuenta de la cambiante configuración de las proximidades. En función de esto proponen estudiar los cambios de jerarquía de los distintos tipos de proximidades según las diferentes fases del ciclo de la tecnología y la tendencia a la codificación del conocimiento por parte de las empresas multinacionales a partir de lógicas globalizantes, y las adecuaciones particulares en territorios nacionales. Este análisis recupera la centralidad del rol de Estado en distintas dimensiones, con especial énfasis en el papel de los Estados-nación que validan, homologan y codifican acuerdos, formales e informales, que dan lugar a las instituciones. Este último trabajo también introduce una mirada multiescalar que les permite identificar cuál es el nivel de mayor influencia en la dinámica de cada dimensión de proximidad. Así, mientras que la escala nacional opera más sobre la proximidad institucional, la escala mundial opera mayormente sobre sobre la proximidad organizacional por la lógica globalizante de las empresas multinacionales, y la escala local opera sobre la proximidad social. Por su parte, la proximidad geográfica interactuaría con todas sustituyendo a unas y complementando (y reforzando) otras.

En conclusión, la conformación de sistemas locales de innovación y producción implica una determinada combinación de proximidades en distintas dimensiones entre agentes

heterogéneos. Como se advirtió, esa combinación establece una jerarquía entre las distintas dimensiones, o dicha de otra forma, que se privilegien las cercanías en determinadas dimensiones. La literatura ha avanzado en el análisis de algunos factores determinantes de la variación en la configuración de las proximidades, en especial el ciclo de vida de las tecnologías, su internacionalización por parte de las empresas multinacionales, y los efectos de retroalimentación de la conformación de redes de conocimiento. En el marco del objetivo general de la presente investigación, que busca analizar cómo afectan las estrategias de los grupos biofarmacéuticos a los sistemas locales, se requiere profundizar en la identificación de los principales condicionantes de esta dinámica, integrada en el proceso general de la diferenciación tecnológica del capital y su expresión en el desenvolvimiento de los paradigmas tecnológicos.

2.6. El capital potenciado como movilizador de las proximidades y su condicionamiento por el ciclo de los paradigmas tecnológicos.

Este trabajo busca contribuir a la comprensión de estos fenómenos proponiendo que el conjunto de estrategias, formas organizacionales y arreglos institucionales de los entramados innovativos y productivos es expresión espacial multidimensional de un fenómeno más general, el de la diferenciación tecnológica del capital, en su articulación con características específicas del medio local y condicionado por el ciclo de las trayectorias tecnológicas. Es el capital potenciado el que moviliza las proximidades, mediante la articulación y reconfiguración de circuitos de innovación y aprendizaje tecnológico y subsistemas de acumulación.

La búsqueda permanente del capital potenciado por regenerar las condiciones diferenciadoras lleva a que las firmas líderes coordinen circuitos de innovación y redes de conocimiento, y dado que deben re-innovar en forma permanente terminan estableciendo vínculos duraderos, a veces formalmente institucionalizados, con un conjunto de agentes heterogéneos en determinados nodos espaciales, entramados locales o clústeres, es decir que se genera un reforzamiento transitorio de la proximidad geográfica (Rallet & Torre, 2000) con grados variables de proximidad organizacional según el tipo específico de arreglo que adopte la centralización por parte del capital potenciado. Sin embargo, los grandes capitales potenciados no están necesariamente atados a un espacio geográfico local de innovación en particular, al contrario, movilizando la dimensión organizacional pueden tener presencia en varias locaciones en simultáneo -e incluso cabe la posibilidad de que muden sus sitios de I+D privilegiados-⁵⁹, aunque debe mencionarse que hay condiciones de contexto sumamente relevantes que generan que el acceso de las firmas líderes a los distintos espacios locales innovadores sea diferencial, siendo la escala del Estado-nación un factor determinante en este aspecto.

Además, las grandes firmas de capital potenciado planifican subsistemas de acumulación que también involucran determinadas áreas locales productivas donde se ponen un juego procesos de aprendizaje interactivo en torno a la manufactura. Aquí es esperable que el rol de proximidad geográfica sea más transitorio, dado que las empresas multinacionales y los grandes grupos

⁵⁹ Esto en línea con la literatura sobre estrategias de *technology sourcing* de las multinacionales, que al operar en redes globales de innovación y producción, logran conectar y articular procesos diversos de innovación y aprendizaje que ocurren en espacios geográficos separados, y logran beneficiarse de la co-localización de empresas e instituciones de CyT (Archibugi et al., 1999; Cantwell, 1999; Lavarello, 2004; Chesnais, 1992; J. Howells, 2006).

pueden recurrir a una variedad de arreglos organizacionales, internalizando algunas etapas y externalizando otras, con la posibilidad de distribuir la producción en múltiples sitios⁶⁰. Lo relevante es comprender como la conformación de circuitos de innovación y subsistemas de acumulación liderados por el capital tecnológicamente potenciado adopta formas concretas con determinadas configuraciones dinámicas de proximidades en sus distintas dimensiones.

A su vez, la diferenciación del capital se expresa en trayectorias y paradigmas tecnológicos concretos, que generan los contornos del espacio de oportunidades científicas y tecnológicas y van generando a través de la competencia la configuración institucional que revela los segmentos estructurales de acumulación potenciada. La posibilidad de los capitales potenciados de desentenderse de los entramados innovativos locales particulares -i.e., una disminución de la relevancia relativa de la proximidad geográfica- depende en buena medida de que el estadio del ciclo de vida del paradigma permita cierta modularización de la I+D, o al menos un avance de la división social del trabajo en esta, como se verá en el Capítulo 4, y por el lado de la planificación de circuitos de reproducción se depende de la codificabilidad del conocimiento⁶¹. Entonces, si algunos paradigmas como el biotecnológico enfrentan una sucesión de oleadas que reconfiguran en forma acelerada la base de conocimientos (Pisano, 2006b; Hopkins et al., 2007; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a), se genera un problema de convergencia tecnológica donde es esperable que ciertas áreas geográficas mantengan una gran centralidad en la generación de oportunidades científicas y tecnológicas, más allá de los distintos arreglos organizacionales de las grandes firmas que pueden comprometer mayor o menor capital en cada región particular, pero que siguen dependiendo de la centralización de las empresas innovadoras que operan en dichas áreas, y en general de la apropiación del conocimiento generado por esos sistemas locales. Pero ¿por qué, en contexto pre-paradigmático, la proximidad geográfica pareciera condición necesaria para la innovación? Precisamente por el rol habilitante de las otras proximidades que señala la literatura: la cercanía espacial facilita la proximidad social, alineamiento institucional -incluido acceso a financiamiento-, y movilidad de recursos humanos especializados en torno a instituciones de CyT y empresas, que permiten afrontar el problema de aprendizaje interactivo. Esto podría ser realizado lógicamente mediante algún arreglo organizacional adecuado que no implique co-localización, pero sería más dificultosa, costosa y riesgosa su centralización (dificultad para acceder a recursos humanos no co-localizados, para lograr una comunicación fluida con confianza y criterio, para sortear barreras institucionales nacionales y regionales, para beneficiarse de instituciones locales)⁶².

⁶⁰ Esta internacionalización tecnológica por parte de las firmas líderes enfrenta trayectorias tecnoproductivas particulares y preexistentes en los territorios, y la articulación entre esas trayectorias es abierta, puede haber muy baja o nula articulación, o bien pueden producirse procesos de interacción con los agentes y trayectorias locales que llevan a la adaptación local de la tecnología.

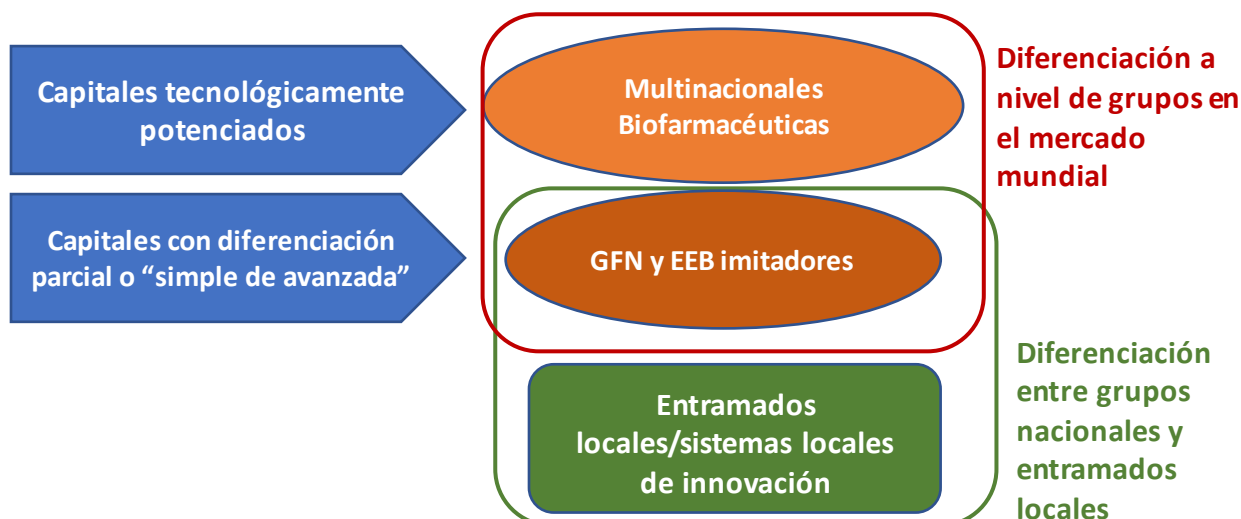
⁶¹ Aunque, como vimos, la codificabilidad del conocimiento también puede afectar los procesos de I+D, en particular la fase "I" -investigación-, que en algunos sectores basados en la ciencia se caracteriza por una base de conocimiento "analítica", con predominio del conocimiento codificado, en contraste con la base de conocimientos "sintética" en la etapa "D" -desarrollo- con mayor importancia del conocimiento aplicado y el predominio del conocimiento tácito (Asheim & Coenen, 2005; Davids & Frenken, 2018).

⁶² Por otro lado, las trayectorias tecnológicas en estadios de mayor madurez generan procesos de dependencia de sendero que también condicionan al capital diferenciado, a partir de un exceso de proximidad cognitiva al interior de las organizaciones.

El abordaje presentado en este capítulo permite releer como se articulan las estrategias de los grupos biofarmacéuticos que operan localmente, sus formas organizacionales y los diversos agentes de los principales sistemas de innovación locales de biotecnología en salud humana en Argentina. Esa interrelación plasma en determinados patrones en el tiempo de proximidades, y es necesario comprender si estos fortalecieron a los principales entramados locales vinculados a la industria biofarmacéutica -es decir, si se densificó el entramado de empresas y agentes innovadores, los vínculos entre ellos, y se amplió la base de conocimientos-, o si por el contrario los debilitaron. Como fuera mencionado, no se puede perder de vista que el correlato de la diferenciación del capital es la reproducción del esquema centro-periferia. Esto implica cualificar el marco teórico aquí desarrollado, postulando que las estrategias de imitación temprana "creativas" implican una forma específica de diferenciación tecnológica parcial, distinta tanto de la diferenciación plena propia de estrategias innovativas de frontera, pero también de las estrategias de adopción temprana que carecen de autonomía tecnológica. Mantener la potenciación parcial a través de la imitación creativa requiere, al menos transitoriamente, que los grupos que operan localmente accedan a las condiciones de trabajo que le brindan los sistemas locales de innovación, y el grado en que se pueda disociar la trayectoria de los grupos y los entramados -lo que implica cambios en la configuración de proximidades- estará condicionado por el ciclo del paradigma biotecnológico, con sus sucesivas oleadas y sus productos asociados.

El corolario de este esquema teórico son precisamente las hipótesis de trabajo presentadas en el Capítulo introductorio. Es pertinente, entonces, cerrar esta discusión conceptual con dos diagramas que sintetizan la propuesta de la hipótesis general número 1, referida a la doble diferenciación -diagrama 2.6.1.-, y la número 2, sobre la configuración cambiante de proximidades como expresión espacial de los circuitos de innovación y aprendizaje tecnológicos comandados por capitales parcialmente potenciados -cuadro 2.6.2.-.

Diagrama 2.6.1. Patrón que surge de hipótesis de doble diferenciación.



Nota: GFN, Grupos farmacéuticos nacionales; EEB, empresas especializadas en biotecnología.

Fuente: elaboración propia.

Cuadro 2.6.2. Patrón que surge de hipótesis de transitoriedad en condiciones de proximidades.

Condiciones de contexto	Tipo Proximidad	t1*	t2**	t3***
Sucesión de oleadas bio - Diferenciación tecnológica parcial (vía imitación creativa) - Contexto institucional	Cognitiva	Baja/intermedia	Intermedia	Baja/intermedia
	Geográfica	Alta	Baja	Alta
	Organizacional	Intermedia	Alta	Intermedia
	Social	Alta	Intermedia	Baja
	Institucional	Baja	Intermedia	Baja
Impacto en entramado		Densifica	Debilita	Densifica

Supuestos:

* Oportunidad como imitador temprano.

** Consolidación del ciclo tecnológico, establecimiento capitales tipo II de avanzada.

*** Nueva oleada bio, nuevas condiciones para capitales tipo II de avanzada.

Fuente: elaboración propia en base a Boschma (2005), Castelao Caruana et al. (2019) y discusiones en el marco del Proyecto PUE CEUR-CONICET “Tecnologías transversales, actividades difusoras de conocimiento y políticas de desarrollo en el territorio: biotecnología, TIC y Metalmecánica”.

Capítulo 3: Metodología.

3.1. Introducción.

La propuesta teórica desarrollada en el Capítulo, centrada en la relectura de enfoques neoschumpeterianos en el marco de la teoría de la diferenciación anterior posibilita comprender las problemáticas e interrogantes presentados en el Capítulo introductorio. Así, el problema más inmediato de explicar la relación entre las tramas de actores en torno al desarrollo de biosimilares en la Argentina se subsume en un interrogante más general sobre la expresión espacial del proceso de diferenciación tecnológica del capital, y en uno subespecífico relativo a explicar el modo en que se manifiesta espacialmente el despliegue de los circuitos de innovación y aprendizajes comandados por capitales parcialmente potenciados a partir de la imitación creativa.

El esquema teórico propuesto permite, a su vez, abordar las respuestas tentativa a estos interrogantes, *i)* al definir la hipótesis marco que entiende a la dinámica de los entramados locales innovativos como la expresión espacial multidimensional del proceso de diferenciación tecnológica del capital, y *ii)* al permitir especificar las hipótesis generales y específicas: la doble diferenciación que ocurre entre las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) multinacionales y los grupos farmacéuticos de origen nacional que incursionan en el mercado de biosimilares, y entre estos últimos y el conjunto de empresas e instituciones de CyT que componen los entramados locales; y la expresión espacial multidimensional de este proceso, a partir de la movilización de las proximidades por parte del capital parcialmente potenciado, donde la importancia relativa de la proximidad geográfica, habilitante de las otras proximidades, suele ser mayor en un momento inicial, y luego disminuye a partir de la centralidad de la proximidad organizacional para articular la centralización de capacidades. Luego emerge un tercer momento donde la proximidad geográfica recobra centralidad, producto de la búsqueda siempre renovada del capital por innovar y diferenciarse, y por las especificidades de la biotecnología que regeneran el problema de la convergencia tecnológica.

En función de lo anterior, y de los objetivos generales y específicos, en este Capítulo se desarrolla la estrategia metodológica a seguir. Se opta por un estudio de casos múltiples para modificar o cualificar las hipótesis, donde la clave de esta opción es la estrecha relación entre el fenómeno a estudiar -la dinámica de los entramados locales biotecnológicos en biofarma- y el contexto competitivo, relación que incluso puede plantearse como de inseparabilidad, o bien que cualquier distinción es analítica, por lo que pueden considerarse elementos de contexto -la configuración de umbrales mínimos para desarrollos imitativos según el ciclo de vida de las biotecnologías- como variables explicativas del fenómeno estudiado.

Es central para que la investigación llegue a buen puerto que las hipótesis y el enfoque teórico que las sustenta permitan establecer claramente la unidad de análisis y las regularidades empíricas en que se expresa. Es por esta concepción general que el orden expositivo de esta Tesis, luego plantear los objetivos, avanza sobre la definición del marco teórico de donde se desprenden las hipótesis, y posteriormente se presenta la estrategia metodológica. De esta manera se puede comprender mejor la necesidad de dicha estrategia, entender que se están estudiando los entramados biotecnológicos, con la potencia analítica que brinda el enfoque de las proximidades, una forma concreta del proceso de diferenciación del capital en el sector

biotecnológico cuya determinidad está inevitablemente atravesada por el desenvolvimiento del paradigma biotecnológico y las trayectorias previas en los territorios de asiento de los grupos empresarios.

Así, en este capítulo se desarrolla el criterio para la selección de los casos a estudiar, delimita como unidad de análisis a la trama cambiante de actores internos y externos a la firma líder que encabeza los proyectos de desarrollo de biosimilares, y establecen las áreas geográficas principales donde se radican estos actores. Luego se presenta un criterio de operativización de las proximidades para el análisis en los casos seleccionados, y se propone una división tres ventanas temporales que ayude a captar la dinámica del fenómeno. Además, este capítulo enumera las fuentes primarias y secundarias principales, los datos de registros utilizados y, allí donde fuera necesario, los criterios de clasificación de estos.

Lo anterior también explica el orden expositivo de los capítulos subsiguientes, que luego de establecida la estrategia metodológica, tiene que avanzar en primer lugar en la identificación precisa de las tendencias prevalecientes a nivel global en la industria biofarmacéutica, la forma que adopta la diferenciación del capital en este sector y el desenvolvimiento general del paradigma biotecnológico, lo que permite situar el análisis del sector en la Argentina -Capítulo número cinco-. Recién luego de este análisis es que puede entenderse cabalmente el recorte analítico entre el fenómeno a estudiar y sus condiciones de contexto, y en base a esto la selección de los casos de estudio sobre los que se avanza en la tercera parte de esta Tesis. Proceso que culmina, tal cual se establece en la estrategia metodológica que se presenta más adelante, en la cualificación de la hipótesis y refinación de marco del teórico a partir de un proceso de generalización analítica que vincula el análisis empírico con el desarrollo teórico.

3.2. Estrategia metodológica.

3.2.1. Estrategia del abordaje empírico

La estrategia metodológica del abordaje empírico de esta Tesis sigue los lineamientos generales presentados en Yin (2003), donde se señalan tres condiciones principales para elegir el tipo de estrategia de investigación: a) el tipo de interrogante de la investigación, b) el grado de control que se tiene sobre los eventos a estudiar, y c) el grado de foco en eventos contemporáneos en oposición a eventos históricos. Tomando en cuenta estas tres condiciones, se adopta una estrategia de investigación cualitativa y cuantitativa basada en el estudio de casos múltiples. Si bien el interrogante implícito en el objetivo general de esta Tesis es del tipo “cuál”, o sea, “¿cuál es el efecto de los cambios de las estrategias empresarias en los entramados locales biotecnológicos?”, la respuesta se busca fundamentalmente a partir de interrogar cómo se expresa el proceso de diferenciación del capital en estos entramados, qué tipo de proximidades se ponen en juego en dicho proceso, y por qué estas proximidades exhiben una dinámica determinada. Así podemos descomponer el tipo de interrogante principal en el objetivo general y en cada uno de los objetivos específicos de este trabajo:

El objetivo general de este trabajo es analizar CÓMO se expresa el proceso de diferenciación tecnológica del capital en la reconfiguración de las estrategias de los grupos biofarmacéuticos, y (CUÁL fue) su efecto en la dinámica de los entramados locales de innovación y aprendizaje tecnológico durante las primeras dos décadas del siglo XXI en la Argentina. Los objetivos específicos son: (i) desarrollar una caracterización

del sector que explicita (CÓMO se expresan) los efectos del proceso de diferenciación tecnológica del capital y su evolución en el tiempo, e identificar y tipificar (CUÁLES fueron) las estrategias empresarias en la industria biofarmacéutica local; (ii) identificar (CÓMO evolucionaron) las distintas formas organizacionales y arreglos institucionales de los entramados locales, las capacidades, aprendizajes y bases de conocimientos de sus actores; y (iii) reflexionar sobre las categorías analíticas de proximidades, es especial sobre los determinantes (es decir el POR QUÉ) de su dinámica y su relación con la diferenciación tecnológica del capital y la evolución de los paradigmas tecnológicos.

Entonces, por un lado se tienen interrogantes del tipo “cuáles” o “qué” (estrategias empresariales), pero en simultáneo el presente trabajo se enfoca mayormente en preguntas del tipo “cómo”, es decir que giran en torno a dilucidar mecanismos y procesos de causación, y del tipo “por qué”. Esto no requiere ni puede ejercer control sobre los comportamientos a estudiar, y se focaliza en eventos del pasado reciente y contemporáneos dado que el recorte temporal abarca desde la década de 1990 hasta los años recientes (post-2020), características que llevan a definir por la opción del estudio de caso.

Pasando a considerar qué tipo de investigación vinculada a este método se va a realizar, según Rohlfing (2012) –y en sintonía con Yin (2003)- en primera instancia se requiere definir el tipo de interrogante, el marco teórico a utilizar, la construcción de las hipótesis, e incluso asumir el tipo de ontología de los fenómenos sociales que se presuponen. Los primeros dos ítems ya fueron abordados, y con respecto a los dos últimos, dado el marco teórico que sigue el presente trabajo, que implica como pre-supuesto la existencia de regularidades en los fenómenos empíricos sociales⁶³, y que es posible captarlas, en la presente investigación se parte de un conjunto de hipótesis que se desprenden del cruce de dicho marco con los antecedentes bibliográficos sobre estudios del sector biofarmacéutico tanto a nivel mundial como en la Argentina. Así, se opta por un tipo de investigación que busca cualificar hipótesis a partir del trabajo empírico, y que a su vez esta modificación de las hipótesis realice un aporte para refinar el marco teórico que sustenta las mismas. Como señala Yin (2003), se trata de una “generalización analítica” del caso de estudio a la teoría, y es importante no confundir este proceso con el de generalización o inferencia estadística, es decir que en este trabajo no tomaremos los casos de estudio como unidades muestrales a partir de las cuales inferir sobre una población o “universo” en sentido estadístico.

De esta manera, según Rohlfing (2012), un estudio orientado a modificar hipótesis debe considerar los siguientes pasos: i) formulación de conceptos, ii) elección de hipótesis para su modificación, iii) elegir los casos, iv) análisis empírico exploratorio, y v) refinar o modificar la hipótesis. Sin embargo, en esta investigación los pasos a seguir contemplan algunas diferencias: en el paso de “elegir la hipótesis a modificar”, como se mencionó más arriba aquí no se trata simplemente de la elección de una hipótesis previamente formulada, sino más bien del esbozo de una proposición que surge de una propuesta de integración de diferentes marcos teóricos complementarios y de la información disponible en fuentes secundarias sobre el sector. Así, las Hipótesis Específicas I y II parten de la premisa general de la teoría de la diferenciación del capital

⁶³ Esto para nada excluye la influencia de fenómenos contingentes, precisamente se trata de ver el lugar de lo contingente en lo necesario.

pero avanzan a un nivel más determinado o concreto a partir de especificaciones que surgen de la bibliografía especializada en el sector, mientras que las Hipótesis Específicas III y IV indagan en factores explicativos de la dinámicas de las proximidades a partir de su complementación con otros enfoques teóricos -paradigmas tecnológicos, diferenciación del capital-. Luego, con respecto a paso número iv, se podría coincidir en que el análisis empírico tenga rasgos exploratorios, o más bien descriptivos, pero también se busca que sirva para contrastar o confrontar las hipótesis, a partir de la noción de “adecuación de patrones” que se menciona más adelante.

Como siguiente paso en la estrategia metodológica, se optará por un estudio de casos múltiples longitudinal, dado que el tipo de interrogantes e hipótesis busca captar continuidades y cambios de etapas o fases al interior de cada caso, y a su vez captar diferencias entre las trayectorias de los distintos casos. En términos de la propuesta de Rohlfing estamos, en forma muy esquemática, ante una investigación que intenta integrar tanto el estudio dentro de los casos para captar mecanismos y procesos causales, en donde cada caso representa un contexto distinto, y a su vez comparar los distintos efectos entre los casos. En este último caso la diversidad es necesaria y a la vez un desafío en términos metodológicos, dado que el contexto al interior de cada caso es cambiante según las distintas fases o ventanas temporales.

Como resultado de lo anterior, esta metodología permitirá identificar la adecuación del patrón –*pattern matching*⁶⁴- de evolución de empresas o grupos con distintas secuencias de entrada en el mercado biofarmacéutico y su articulación con la infraestructura local de ciencia y tecnología, al patrón que surge de las hipótesis de diferenciación tecnológica y transitoriedad en los requerimientos de proximidades. Un esquema general de esta estrategia metodológica se presenta en el diagrama 3.2.1.1.

Entonces, en la estrategia de casos múltiples cada caso brinda condiciones de contexto diferentes: por umbrales de experiencia productiva en bioproceso, de conocimiento en tecnología de ADN recombinante y cultivos celulares, de capacidades regulatorias, y de escala mínima eficiente, diferentes según la fase del ciclo tecnológico, capacidades tecnológicas y productivas iniciales disímiles –i.e. las trayectorias previas-, y –como respuesta a los dos puntos anteriores- distintas estrategias de las firmas. Estrategias que resultaron, por un lado, en trayectorias tecnológicas y de aprendizaje regulatorio particulares, y, por otro lado, en cambios en la forma de articularse con los distintos actores de los entramados locales. Esto permite una comparación entre los diferentes casos con condiciones de contexto distintas, y a su vez en cada caso comparar en momentos distintos con condiciones que fueron variando.

Como adelantamos, esto implica afrontar la “inseparabilidad” entre contexto y fenómeno bajo estudio, a partir de una distinción analítica que permita establecer ciertos fenómenos como condiciones de contexto que pueden resultar (co)determinantes del objeto de estudio. Para esto recortaremos como unidad de análisis o “caso de estudio” una trama de actores liderados por un grupo empresario en el desarrollo de productos biotecnológicos imitativos, donde la dinámica de dicha trama está determinada, según las hipótesis de este trabajo, por el proceso de diferenciación de capital que se expresa en determinadas formas de articular la trama,

⁶⁴ Campbell D. (1975) desarrolla la idea “*pattern matching*” por la cual varias fuentes de información de un mismo caso de estudio pueden estar relacionadas a una proposición teórica.

y condiciones de contexto como el momento de entrada al mercado según el ciclo de una biotecnología, contexto que varía entre caso y caso y permite ver como distintos patrones de contexto conllevan (o no) distintas configuraciones de proximidades en las tramas biotecnológicas.

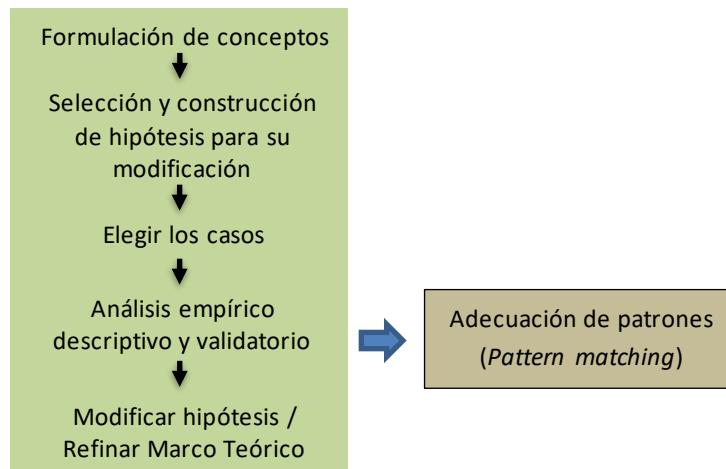
El análisis de sector biofarmacéutico a nivel global que se realiza en el Capítulo 4 y el del sector en la Argentina en el Capítulo 5 de este trabajo, permitirán identificar con claridad estas condiciones de contexto, identificando cómo fueron variando en el tiempo los umbrales mínimos para el desarrollo de biosimilares según se fue desarrollando el paradigma biotecnológico, y cuáles fueron las capacidades previas acumuladas en los entramados tanto por parte de las firmas que lideran dichas tramas como del conjunto heterogéneo de actores públicos y privados que la integran. Así, la unidad de análisis en cada caso de estudio será la trama liderada por grupos biofarmacéuticos, con conformación de actores cambiantes, de relaciones internas y externas a las firmas en el ámbito local, nacional e internacional, con distinto grado de internacionalización según el caso.

Diagrama 3.2.1.1. Lineamientos generales de la estrategia metodológica.

Estrategia de Investigación	Interrogante	¿Requiere control sobre los comportamientos?	¿Focaliza en eventos contemporáneos?
Experimento o modelo	Por qué? Qué efecto?	si	si
Datos de registro, encuesta (inferencia estadística)	¿Quién, cuál, dónde? ¿Cuánto, cuántos, qué efecto qué incidencia?	no	si
Historia	¿Cómo? ¿Por qué?	no	no
Estudio de caso	¿Cómo? ¿Por qué?	no	si



		Las hipótesis surgen...	
		Después del trabajo empírico	Antes del trabajo empírico
Existe una teoría de partida	No	Construcción de hipótesis	
	Si	Modificar hipótesis	Testear hipótesis



Fuente: elaboración propia en base a Yin (2003) y Rohlfig (2012).

3.2.2. Criterios para la selección de áreas y casos de estudio.

A partir de las dimensiones de contexto mencionadas, la selección de casos priorizará a las empresas y grupos con integración relevante en la cadena de I+D y producción biofarmacéutica, en especial de biosimilares, y los entramados productivos y de CyT don de operan, lo que delimita dos áreas geográficas principales:

- El área metropolitana de Buenos Aires (AMBA), donde surgieron las empresas pioneras del sector en el país y hoy en día es base de operaciones de una empresa especializada en biotecnología, de un grupo nacional internacionalizado y de empresas farmacéuticas

que se diversificaron hacia el segmento de biosimilares. También, esta región es sede de varias de las instituciones de CyT de mayor vinculación con el sector, incluyendo universidades nacionales, institutos de investigación y centros de desarrollo tecnológico.

- El área de Santa Fe Capital, que, si bien con una cantidad de empresas e instituciones de CyT considerablemente menor que el AMBA, se transformó en un importante polo biotecnológico cuyo principal hito fue la incubación en la Universidad Nacional del Litoral de una empresa especializada en biotecnología, que luego de varias reestructuraciones pasó a formar parte de un grupo biofarmacéutico y es centro principal de producción de principios activos biosimilares de primera y segunda generación. A la par se formó un incipiente clúster biotecnológico en torno al Parque Tecnológico Litoral Centro, a lo que se suman importantes vínculos de I+D y de recursos humanos con empresas farmacéuticas y de investigación biofarmacéutica de la Ciudad de Paraná (ER).

Esto se verá con más detalle en el Capítulo 5 de la Tesis, que aborda la estructura del sector en la Argentina, pero también se puede mencionar que otras dos posibles áreas de estudio son las de Rosario (SF) y la Ciudad de Córdoba. Sin bien no hay experiencias de incursión en biosimilares en estas regiones, sí cuentan con casos relevantes en otros segmentos biotecnológicos en salud humana, como el de diagnóstico in-vitro en Rosario, y el caso de un laboratorio público universitario en Córdoba con extensa trayectoria en producción de terapéuticos biológicos extractivos, y que lleva adelante proyectos de I+D para incursionar en proteínas recombinantes.

3.2.3. Fuentes de datos.

Esta investigación recurre a la triangulación de información proveniente de diversas fuentes. Por un lado se recurre a la información de fuentes secundarias, como la bibliografía sobre el sector y los datos de registro. Además, la elaboración del estudio de casos múltiples requerirá el acceso a fuentes primarias, principalmente entrevistas semiestructuradas con miembros de las principales empresas e instituciones de CyT. A modo de validación de la información surgida de estos testimonios se puede triangular con entrevistas a informantes clave del sector y con los datos de registro mencionados.

Entre las principales fuentes de datos de registro se destacan:

- El acceso a bases de datos del Sistema de Información de Ciencia y Tecnología Argentino (SICyTAR) sobre proyectos público-privados y público-públicos financiados por el MinCyT. Base datos con información sobre 6.116 proyectos de investigación, desarrollo e incorporación de tecnología en empresas, en el período 2008-2017, con financiamiento del Mincyt a través del FONTAR, FONARSEC, FONCYT y FONSOFT. Los datos fueron reelaborados a partir de la identificación de la actividad principal declarada por cada empresa con desagregación a 4 dígitos del CIIU Rev. 4., información que fue cruzada con el padrón de empresas de biotecnología en salud del CEUR –ver más abajo.
- Análisis de datos de comercio exterior del sector biofarmacéutico argentino, a partir de dos bases de datos de Aduana. La primera base cuenta con información de

exportaciones e importaciones para el período 1998-2015, con el máximo nivel de desagregación -12 dígitos- para un conjunto de posiciones aduanera (PA) donde se identificaron productos biotecnológicos y biológicos para salud humana, y se clasificaron según su generación biotecnológica. La segunda base, a la cual se accedió a partir de la participación en un estudio del Consejo para el Cambio Estructural de Ministerio de Desarrollo Productivo de la Nación⁶⁵, cuenta con información para el período 2012-2020⁶⁶, con información por posición aduanera (PA) desagregada a 12 dígitos, correspondientes a la partida 29.37 y al capítulo 30 (Productos farmacéuticos) del nomenclador aduanero. Se realizó una clasificación por tipo de molécula preponderante en cada PA y generación de producto biotecnológico, sobre la base de trabajos de clasificación previos (Lavarello et al., 2017) y de una reclasificación posterior⁶⁷. La clasificación de PA por grupos de productos biotecnológicos utilizadas en cada base de datos se presentan en los anexos metodológicos X y XX respectivamente.

- Un elemento clave es el acceso al padrón de empresas biofarmacéuticas radicadas en Argentina del Centro de Estudios Urbanos y Regionales (CEUR-CONICET), en base a una encuesta del año 2015 y su actualización a partir de información secundaria y primaria. Esta base identifica 70 empresas con actividades en biotecnología en salud humana al año 2023. Provee información para cada empresa de ubicación y segmento biotecnológico en que opera, y fueron clasificadas según una tipología de empresas biofarmacéutica que presenta el Capítulo 5.
- Estudios de caso en profundidad de las empresas líderes de cada trama realizados por la Línea de Economía Industrial y de la Innovación del CEUR desde el año 2010 a la fecha (Gutman & Lavarello, 2010, 2014a; Lavarello & Gutman, 2018a), así como otros antecedentes al respecto (Bercovich & Katz, 1990; Díaz et al., 2006; Aguiar et al., 2013; Aguiar & Buschini, 2009).
- La construcción de una base de datos de operaciones de adquisición y fusiones (FyA) a nivel internacional que permita evaluar las principales trayectorias tecnológicas a nivel del mercado mundial biofarmacéutico. Tiene información sobre los mayores procesos de FyA en sector para el período 2009-2019, con datos de empresas involucradas, país de origen, monto de la operación, y se realizó la identificación empresa por empresa de la o las tecnologías clave que dominaba cada una.
- Base de datos de las mayores empresas biofarmacéuticas a nivel mundial según facturación. Listado de las 50 mayores empresas para los años 2021 y 2019, de elaboración propia en base a informes de las empresas y al sitio web *Drug Discovery*,

⁶⁵ "Elementos de diagnóstico y lineamientos generales para una política de promoción de biosimilares en Argentina", Gutman, Lavarello y Pita (2021).

⁶⁶ Información disponible hasta mayo de 2020.

⁶⁷ Cabe mencionar que existe una gran dificultad de obtener información por molécula: una misma entidad molecular puede registrarse por varias PA, y a su vez una PA puede incluir varias moléculas. A esto se agrega una complejidad adicional: varias moléculas pueden obtenerse tanto por vía extractiva natural como por vía biotecnológica (ejemplo, por vía recombinante) y esto no se distingue en el nomenclador.

identificando país de origen de cada empresa, ingresos y gasto en I+D. Más información sobre esta fuente de datos se presenta en el Capítulo 4.

3.3. Casos de estudio, proximidades y entrevistas.

La segunda sección de esta Tesis está dedicada al estudio de los casos seleccionados, y ahí es necesario operativizar las categorías de las proximidades en sus distintas dimensiones. Esto se abordará con más detalle en dicha sección, aquí se resumen en el cuadro 3.3.1.1. los criterios generales para medir las proximidades, siguiendo las propuestas metodológicas y teóricas presentes en Boschma (2005) y Castelao Caruana et al. (2021), y a continuación se presenta una descripción de los principales referentes empíricos para cada dimensión. Además, como se mencionó anteriormente, una fuente clave de recolección de datos será la realización de entrevistas semiestructuradas, para lo cual se armó un cuestionario-guía que se presenta en el Anexo X. Este cuestionario es genérico, por lo que se realizan adaptaciones específicas a cada caso en particular, pero siguiendo los lineamientos que permitan captar indicadores de los criterios de medición de las proximidades.

3.3.1. Criterios metodológicos para la identificación y medición de las proximidades.

Cuadro 3.3.1.1. Operativización de las proximidades y criterios para medirlas.

Proximidades	Baja	Intermedia	Alta
Cognitiva	Bases de conocimiento diferentes	Bases de conocimiento similares	Bases de conocimiento idénticas
Organizacional	Sólo vínculos de mercado	Redes, consorcios, acuerdos de colaboración, proveedores regulares	Integración vertical
Institucional	Normas y marcos de incentivos diferentes	Coexistencia de normas y marcos de incentivos diferentes y comunes	Normas y marcos de incentivos comunes
Social	Relación puntual	Red transitoria de relaciones	Relaciones durables y de confianza
Geográfica	Espacio global	Espacio nacional	Espacio regional o local

Fuente: Boschma (2005) y Castelao Caruana et al. (2021).

El cuadro 3.3.1.1. presenta la propuesta metodológica para operativizar la medición de las proximidades en sus distintas dimensiones, que recoge en mayor parte la discusión presentada en Castelao Caruana et al. (2021). En cada una de las cinco dimensiones de proximidad presentadas por Boschma (2005) se realiza una división ordinal en tres niveles –bajo, intermedio, alto- a partir de criterios con posibilidad de captación empírica que se mencionan a continuación:

- Dimensión cognitiva: refiere al grado de similitud de la base conocimientos de los actores involucrados –firmas, instituciones de CyT-. Similitud captada según se compartan (o no) conocimientos y capacidades adquiridos en:

- Conocimientos en biología molecular, genómica, proteómica y biomedicina
 - Técnicas de ingeniería genética basadas en ADN recombinante
 - Capacidades en cultivo celular, en diferentes sistemas de expresión (bacterias, levaduras, células animales)
 - Desarrollo de clones
 - Fermentación a escala piloto industrial y a escala industrial
 - Purificación de proteínas
 - Optimización de bioprocesos
 - Técnicas de caracterización analíticas bioquímicas
 - Cumplimiento de normas BPM⁶⁸
 - Organización y gestión de ensayos pre-clínicos y clínicos
 - Capacidad de lidiar con marco regulatorio sanitario (armado y presentación de dossiers, aprobación de ensayos pre-clínicos y clínicos, autorizaciones de comercialización de medicamentos)
 - Capacidad organizacional en cadena de manufactura (gestión de capacidades integradas verticalmente y externalizadas)
 - Conocimientos y capacidades en comercialización de medicamentos (tareas de marketing, red de visitadores médicos, participación y organización de seminarios para profesionales de la salud, acceso a compradores institucionales –sectores de salud público nacional y provincial, obras sociales, medicina privada-)
 - Logística
- Dimensión organizacional: grado de vinculación jerárquica.
- Alta: integración vertical (subsidiarias del mismo grupo empresario, división o área dentro de una empresa), pertenencia institucional compartida (ej. institutos de una misma Universidad), vínculo de exclusividad asimétrico (de una firma pequeña o instituto de CyT con un grupo empresario).
 - Intermedia: acuerdos de desarrollo conjunto (proyectos de I+D públicos-privados, público-públicos, privados-privados), alianzas de comercialización, co-desarrollos con licencias de transferencia de tecnología, redes y consorcios de I+D.
 - Baja: intercambio mercantil convencional (compra-venta) de insumos (ej. principio activo) y equipamiento (ej. biorreactores), licencias de comercialización de medicamentos, licencias de uso comercial de tecnologías, desarrollos puntuales por contrato (ej. adquisición de clon), contratación de servicios técnicos (ej. de caracterización analítica) y de investigación (ej. ensayos clínicos).
- Dimensión institucional: grado en que se comparten normas y marcos de incentivos. Dada la prácticamente inabarcable cantidad de relaciones sociales institucionalizadas tanto formal como informalmente que existen, el foco se pondrá en un conjunto muy acotado y clave para la definición de los incentivos en el sector biofarmacéutico:

⁶⁸ Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

- Normas y reglas de apropiación y difusión de resultados del conocimiento, como derechos de propiedad intelectual, publicaciones científicas y secreto industrial.
 - Estándares regulatorios: requerimientos de BPM y BPL⁶⁹, requerimientos de aprobación sanitaria, marco normativo de DPI⁷⁰.
 - Instituciones de financiamiento (financiamiento público preferencial a la I+D – subsidios, compra pública-, mercado de capitales).
- Dimensión social: es el grado de relaciones de confianza personal y amistad al interior y entre las organizaciones. Básicamente se aproxima mediante el conocimiento previo entre las personas: cuando existe conocimiento previo entre la gran mayoría de las personas involucradas la proximidad social se considera alta, cuando este conocimiento es solo entre algunos grupos se considera intermedio, y cuando no existe conocimiento previo la proximidad es baja.
 - Dimensión geográfica: hace referencia a la distancia físico-espacial, sin embargo el criterio de demarcación de niveles también recurre a la dimensión administrativo-institucional –estatal-:
 - Proximidad baja: relación entre actores a nivel internacional.
 - Proximidad intermedia: relación nivel del mismo Estado-nación.
 - Proximidad alta: relación a nivel local o regional subnacional (ej. Área Metropolitana de Buenos Aires)

3.3.2. Período a estudiar y ventanas temporales para el análisis.

La justificación del recorte temporal para el estudio de casos quedará definida a partir de la caracterización de las principales trayectorias en la industria biofarmacéutica argentina desarrollado en la segunda parte del capítulo 4, lo que determina al período 2000-2020 como el más relevante, aunque necesariamente se abordarán los antecedentes sobre la emergencia del sector en las décadas de 1980 y 1990, cuando surgieron las primeras experiencias en el desarrollo de biosimilares en el país.

Luego, según lo demandan las hipótesis que conducen este trabajo, se debe realizar una periodización que contribuya a captar la dinámica del fenómeno bajo estudio. Al igual que para la delimitación y selección de los casos a estudiar, aquí el criterio se basa en las condiciones de contexto. Para cada caso seleccionado, la delimitación de ventanas temporales se presenta en la Parte III de esta Tesis, en base a la trayectoria de la firma líder de cada entramado, considerando cuál fue la estrategia tecno-económica dominante y si esta sufrió modificaciones, el devenir del capital controlante de la firma líder según procesos de adquisición y fusión, y la variación de los umbrales mínimos en distintas dimensiones según el ciclo de las biotecnologías. A partir de lo anterior, cada caso cuenta con tres ventanas temporales denominadas T1, T2 y T3.

3.3.3. Factibilidad.

La realización de esta investigación fue posible gracias a la obtención por parte del autor a una Beca Interna de Doctorado del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

⁶⁹ Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

⁷⁰ Derechos de propiedad intelectual (DPI).

(CONICET). Dicha beca previó la a participación en el Proyecto Unidad Ejecutora del CEUR-CONICET “Tecnologías transversales, actividades difusoras de conocimiento y políticas de desarrollo en el territorio: biotecnología, TIC y Metalmecánica”, uno de cuyos ejes es estudiar el sector de biotecnología en salud humana, permitiendo el acceso a las bases de datos internas y externas mencionadas, y también brindó financiamiento para el trabajo de campo (entrevistas), espacio físico de trabajo (CEUR-CONICET), y ayudó a contactar informantes clave del sector.

PARTE II

Capítulo 4: la biotecnología moderna en salud humana a nivel mundial como espacio de expansión para el capital potenciado. Oportunidades y límites para economías periféricas semi-industrializadas.

4.1. Introducción.

Este capítulo busca presentar una caracterización de la industria biofarmacéutica a nivel global, como paso previo necesario para analizar, en los capítulos posteriores, la inserción de la industria biofarmacéutica argentina y la evolución de entramados locales ligados a la biotecnología en salud humana. Para ello se basa en los principales hallazgos de la literatura especializada, y en relevamientos propios, para identificar cuáles son las principales trayectorias tecnológicas e institucionales a nivel mundial, y cómo se va modificando la estructura industrial del sector. A partir de esto se hace una reinterpretación desde de los enfoques del ciclo de vida de los paradigmas tecnológicos y de la diferenciación tecnológica del capital, estableciendo el esquema básico de la dinámica sectorial a nivel global.

Luego de este apartado introductorio, la segunda parte de este capítulo describe el surgimiento de la trayectoria biotecnológica en salud humana a nivel global, sus características principales y sus rupturas y continuidades con la trayectoria proveniente de la industria farmacéutica tradicional. Se enfocará desde la óptica de los paradigmas tecnológicos, haciendo referencia a las novedades radicales tanto en la base de conocimientos, con varias oleadas tecnológicas, como a las distintas generaciones de productos asociadas. Se presentarán distintos motivos que permiten preguntarse si la biotecnología en salud humana permanece aún en estado pre-paradigmático, al mismo que tiempo que muestra algunos rasgos de madurez en ciertas trayectorias tecnológicas e institucionales.

La tercera parte describe la estructuración -y sus cambios- de la industria biofarmacéutica a nivel global, analizando en especial la reconfiguración del oligopolio mundial a partir del marco conceptual del capital tecnológico. Se presenta una tipología del sector distinguiendo a las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) como los capitales tecnológicamente potenciados que planifican subsistemas de acumulación y programan circuitos y redes de innovación donde se destacan las empresas especializadas en biotecnología (EEB) y las instituciones de CyT. Se recurre a la teoría de la firma neo-schumpeteriana para dar cuenta de las formas concretas mediante las cuales las GEBF logran retener el control del sector, las crecientes barreras de entrada móviles, y la relación con el ciclo de vida del paradigma biotecnológico que se analizó en la primera sección.

La cuarta parte aborda el segmento de los biosimilares, como espacio estructural transitorio de valorización parcialmente potenciada para capitales con origen en países emergentes que alcancen determinados umbrales de infraestructura de ciencia y tecnología y experiencia en bioproceso. Se presenta el desafío que implica a la tipología sectorial basada en la diferenciación tecnológica del aportado anterior, y la consecuente necesidad de distinguir entre distintas vías de potenciación (tecnológica) parcial, siendo de especial relevancia la imitación creativa, con sus particulares requerimientos y umbrales mínimos móviles por la competencia de las grandes

biofarmacéuticas innovadoras y la sucesión de oleadas y generaciones de productos biotecnológicos.

Por último, a la luz de lo desarrollado en las secciones anteriores, la quinta sección presenta en forma estilizada y sintética la forma concreta que presenta el proceso de diferenciación tecnológica del capital en la industria biofarmacéutica, con la caracterización de sus actores y relaciones clave, como un marco de interpretación dinámico que sirva de base para el posterior estudio de sector biofarmacéutico en la argentina, y sus entramados innovativos y productivos asociados.

4.2. La “revolución biotecnológica” a nivel internacional. Emergencia del sector, reconfiguración, carácter “pre-paradigmático” y elementos de madurez.

A partir del descubrimiento de la composición del ADN, de los avances en biología molecular y biomedicina, y el desarrollo de técnicas de ingeniería genética sumamente disruptivas, como el ADN recombinante, se genera una revolución científica y tecnológica. Así, la biotecnología moderna emergió hace más de 40 años como una revolución tecnológica vista como promesa de reconfigurar la industria farmacéutica y de la salud humana, alterando las heurísticas de investigación y desarrollo de nuevos productos, y los métodos y procesos de producción. En el campo de la salud, esta revolución también llamada “moderna biotecnología para la salud” (MBS)⁷¹ (Zika et al., 2007) toma impulso a fines de los ´70, principalmente en los Estados Unidos, conformando la industria biofarmacéutica, donde gran parte de los nuevos ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) pasaron de estar generados por síntesis química fina tradicional a ser insumos de origen biotecnológico⁷², y las técnicas biotecnológicas, incluyendo los avances en biología molecular y bioinformática, pasaron a dominar la I+D de los nuevos medicamentos, terapias y métodos de diagnóstico.

⁷¹ El término biotecnología se utiliza en forma amplia para denotar la aplicación de ciencia y tecnología a organismos vivos, con el fin de alterar materiales vivos o no vivos para la producción de conocimientos, bienes y servicios. En esta acepción la biotecnología tuvo sus inicios hace milenios, en el uso de microorganismos para hacer pan o elaborar cerveza. Desde entonces, el conocimiento sobre los procesos biológicos ha aumentado considerablemente, dando lugar a muchas más aplicaciones (Zika et al., 2007). A partir de la segunda mitad siglo del XIX se introduce el método científico a los procesos de fermentación y surge la microbiología industrial, mientras que a mediados del siglo XX hay una nueva etapa basada en la aplicación integrada de la microbiología (usando procesos de mutación y de selección), bioquímica e ingeniería química, con importantes avances en los procesos de cultivo celular. Una nueva etapa surge en la década de 1970, que tiene como hito de ruptura con sus antecesoras el desarrollo de la técnica del ADN recombinante y de la biología molecular. Esta etapa es la que se denomina “biotecnología moderna”, o a veces “tercera generación de biotecnología”, en contraposición a las etapas anteriores.

⁷² Los productos farmacéuticos pueden clasificarse según el origen del principio activo: por un lado están las “pequeñas moléculas” -también llamadas de “síntesis química fina”-, medicamentos cuyo IFA es de síntesis química fina o bien donde intervienen procesos biológicos –como los “semi-sintéticos”- pero son fragmentos de bajo peso molecular (10 a 1.000 dalton); por otro lado están los biológicos, medicamentos cuyo IFA es de origen biológico, con alto peso molecular (5.000 a 200.000 dalton), con una mayor complejidad para caracterizarlos a partir de análisis físico-químicos y para identificar rutas bioquímicas; a su vez estos se subdividen en “biológicos extractivos”, cuando el IFA proviene de órganos, tejidos o fluidos de origen humano o animal natural, y en “biotecnológicos”, si el IFA es obtenido mediante el empleo de organismos o células vivas modificadas por ingeniería genética, como la tecnología del ADN recombinante (ADNr) y/o técnicas de hibridoma, entre otras (Gutman & Lavarello, 2010; Gutman, Lavarello, & Pita, 2021). Este último subconjunto, surgido con la MBS, es al que hacemos referencia en este trabajo.

Con la llegada de la moderna biotecnología se altera el modelo de funcionamiento de la industria farmacéutica y, tras un primer intento de las empresas biotecnológicas de integrarse verticalmente, se consolida un esquema basado en una distribución funcional del trabajo y diversas modalidades de organización (Pisano, 2006b), donde la posición dominante la retienen las grandes empresas biofarmacéuticas, la mayoría con origen en el oligopolio mundial farmo-químico, con algunos pocos nuevos incumbentes surgidos a partir de empresas especializadas en biotecnología (EEB) (Gutman & Lavarello, 2010), punto que se retomará más adelante.

Tal como se desarrolló en el Capítulo 2, desde la dimensión analítica de los paradigmas tecnológicos, y en particular desde el “ciclo de vida” de estos, el análisis para una tecnología particular puede ser ampliado para productos y tecnologías que forman parte de sistemas técnicos (Freeman & Pérez, 1988). Las sucesivas tecnologías y productos pueden ser comprendidos como mejoras incrementales en un mismo producto. Esta visión es altamente útil para el caso de las biotecnologías en la medida que las mismas comprenden el surgimiento de sucesivas oleadas tecnológicas –ingeniería genética, genómica, proteómica, bioingeniería de tejidos, edición génica, entre otras- y sucesivas generaciones de productos que potencialmente dan forma a la emergencia de un paradigma tecnológico.

Sin embargo, parte de la literatura indica que las sucesivas oleadas biotecnológicas no dieron lugar, hasta el momento, a un proceso de convergencia que consolide en forma clara las heurísticas de I+D, unifique la base de conocimientos, establezca diseños dominantes de productos y técnicas de producción preferentes y difundidas (Pisano, 2006b; Hopkins et al., 2007; Lavarello, 2014). Si bien existen elementos de madurez en las primeras oleadas y generaciones de productos, como en la producción de proteínas recombinantes de primera y segunda generación, el carácter pre-paradigmático de la biotecnología se manifiesta en el hecho de que cada nueva oleada de la revolución biotecnológica aumenta la amplitud y complejidad de la base de conocimientos, dando lugar a un conjunto heterogéneo de disciplinas y tecnologías que no obstante deben funcionar en forma integrada (Pisano, 2006b), dados los problemas de modularización de la base de conocimientos de la biotecnología. Esto da lugar a lo que se denomina “el problema de la convergencia” (Lavarello, 2014), e incluye no solo a la sucesión de oleadas biotecnológicas sino también a su convergencia con los elementos del anterior paradigma farmo-químico⁷³, y con otras tecnologías transversales como las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) y la nanotecnología.

De esta forma, al hablar del ciclo del paradigma biotecnológico tenemos dos procesos en paralelo, como muestra el cuadro 4.2.1.: por un lado, la sucesión de oleadas biotecnológicas, y a su vez las distintas generaciones de productos biofarmacéuticos que surgen de la convergencia parcial de aquellas oleadas tecnológicas. A continuación se detallan los principales hallazgos de la literatura al respecto.

⁷³ Desde esta perspectiva cada nueva tecnología se beneficia del conocimiento y la experiencia de las tecnologías precedentes así como de la infraestructura de CyT desarrollada previamente (Lavarello et al., 2017), pero también es condicionada por la dependencia de sendero de las trayectorias previamente establecidas.

Cuadro 4.2.1. Multiplicidad de oleadas biotecnológicas a nivel internacional y generaciones de productos biotecnológicos.

Oleadas biotecnológicas	
1ra oleada ('70-'80)	Ingeniería genética / ADNr / Bioprocesos
2da Oleada ('80-'90)	Nueva heurística de la I+D (identificación de blancos y desarrollo racional de IFA pequeños o grandes)
3ra Oleada ('90-2000)	Genómica, Bioinformática, HTS y plataformas de I+D
4ta Oleada (2010 en adelante)	Nueva genómica y edición génica
Generaciones de productos biotecnológicos	
1ra Generación ('80)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Terapéuticos (EPO, Insulina, interferón) ○ Vacunas recombinantes ○ DIV
2da Generación ('90-2000)	<ul style="list-style-type: none"> ○ AMC y otras grandes moléculas
3ra Generación (2010 en adelante)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Terapias génicas ○ Medicina personalizada ○ Vacunas ARNm

Notas: ADNr: ADN recombinante; HTS: *High Troughput Screening*; EPO: eritropoyetina recombinante; DIV: diagnóstico *in-vitro*; AMC: anticuerpos monoclonales; ARNm: ARN mensajero.

Fuente: elaboración propia en base a Pisano (2006b); Hopkins et al., (2007); Cockburn & Stern, (2010); Gutman & Lavarello, (2014b), y relevamientos propios en el marco del proyecto de investigación PUE CEUR-CONICET "Tecnologías transversales, actividades difusoras de conocimiento y políticas de desarrollo en el territorio: biotecnología".

La trayectoria tecnológica de la industria farmacéutica hasta los años 70 se basó en la exploración aleatoria de nuevas moléculas (*screening aleatorio*). Esta heurística de desarrollo farmacéutico consistía en combinar y testear miles de moléculas, tanto de origen natural como de síntesis química, para encontrar su afinidad para unirse o interactuar con determinados blancos terapéuticos y alcanzar una nueva sustancia farmacéutica que, para transformarse en una nueva droga, debía pasar por el testeo de su potencial terapéutico o preventivo y de su perfil de seguridad. Como consecuencia de la dificultad creciente para identificar nuevos blancos terapéuticos y del desconocimiento de los métodos y la instrumentación necesaria para hallar afinidad entre los blancos receptores y las drogas químicas, la I+D experimentó una caída sistemática en su productividad (Pisano, 2006b; Munos, 2006). A partir de este signo de agotamiento de la trayectoria tecnológica, las grandes promesas de la biotecnología radicaban en su potencial para aumentar la productividad de la I+D y disminuir radicalmente los costos de los productos biológicos. Dichas promesas se fueron generando en forma secuencial con cada nueva revolución en la biología molecular dando lugar a una sucesión de "oleadas" de oportunidades (Pisano, 2006b; Hopkins et al., 2007; Cockburn & Stern, 2010; Gutman & Lavarello, 2014b; Lavarello, 2018):

- Primera oleada: desde mediados de la década de 1970 las oportunidades se situaron en tres planos: (i) el asociado a la emergencia de nuevas heurísticas de I+D, modernas técnicas biotecnológicas que posibilitan la multiplicación de blancos terapéuticos hacia

donde orientar los tratamientos a través de nuevas moléculas biológicas o compuesto de síntesis química; (ii) avances radicales en ingeniería genética permitieron el desarrollo de ciertos micro-organismos –bacterias, levaduras y células animales– que a partir de la modificación de su ADN actúan como agentes en los bioprocesos a niveles de productividad significativamente mayores y más precisos que los métodos biológicos extractivos preexistentes; y (iii) nuevos bioprocesos basados en la reproducción por multiplicación celular de micro-organismos -cultivos celulares-, caracterizados y controlados analíticamente a fin de mantener la actividad biológica y la calidad en los procesos de industrialización.

Esta combinación de nuevos métodos de ingeniería genética basados en el ADN recombinante⁷⁴, tanto para I+D como bioprocesos, fue el soporte material de la primera generación de drogas biotecnológicas de los años 80, que si bien en algunos casos ya se producían por procesos extractivos ahora se producirían a partir de técnicas biotecnológicas, como la insulina o la eritropoyetina, o bien se trataba de nuevas proteínas recombinantes con efectos terapéuticos⁷⁵ (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a).

- Segunda oleada: entre 1986 y 1992, vendrá con un mayor foco en la investigación que en el desarrollo de nuevos productos y su manufactura. La investigación se orientó a comprender los mecanismos básicos de las enfermedades y el desarrollo de modelos biológicos de enfermedades, complementado con la identificación de moléculas pequeñas (desarrollando análogos mediante el diseño estructural de drogas) que podían producirse mediante técnicas tradicionales de síntesis química con un menor grado de incertidumbre tecnológica y regulatoria que las complejas moléculas recombinantes (Hopkins et al., 2007; Pisano, 2006b). Se puede argumentar que se trató un proceso de convergencia parcial de bases de conocimiento entre las nuevas biotecnologías y la síntesis química fina.
- Tercera oleada: durante los años '90 y hasta inicios de los años 2000, basada en los avances en genómica y el inicio de una nueva heurística de investigación apoyada en la automatización a alta velocidad de pruebas bioquímicas (*High Throughput Screening*, HTS), y en el análisis de una gran masa de datos que profundizaba y a la vez hacía operativa la base de conocimientos de la I+D. Se pasa del modelo artesanal de desarrollo de una molécula por vez a un modelo de industrialización de la I+D -con un intento de “modularización” y el desarrollo de plataformas de I+D- que utiliza simultáneamente la genómica, la bioinformática, el HTS y la química recombinante, generando expectativas de aumentos notables en la productividad de la I+D (Pisano, 2006; Gutman y Lavarello 2018) (Pisano, 2006b; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a). Implicó un avance en la

⁷⁴ El ADN recombinante resulta de la unión artificial de secuencias de ADN de dos organismos diferentes, produciendo una modificación genética que permite la adición de una nueva secuencia de ADN a un organismo, lo que implica la modificación de sus rasgos o la expresión de nuevos rasgos. La producción de una proteína no presente en un organismo determinado y producida a partir de ADN recombinante, se denomina “proteína recombinante”.

⁷⁵ Como es el caso de los interferones alfa, beta, y gama y de la interleukina 2.

convergencia tanto entre diferentes campos de la biotecnología, como entre esta y las tecnologías de la información y la comunicación -tanto software como hardware-.

- **Cuarta oleada:** surge en los años 2000, está menos sistematizada por la literatura, y en parte es una profundización y evolución de algunos elementos de la oleada anterior. Está basada en la nueva genómica y más recientemente en la edición génica. La nueva genómica utiliza la secuenciación de ADN de alto rendimiento y la bioinformática para analizar la función y la estructura de genomas completos. En las últimas dos décadas el tiempo y coste requerido para secuenciar el ADN se redujeron drásticamente, siendo clave los avances en los equipos utilizados y, principalmente, en las herramientas informáticas que permitieron procesar la enorme cantidad de información⁷⁶. A su vez hubo considerables avances en las técnicas de edición génica, un conjunto de herramientas de ingeniería genética que permiten modificar de manera precisa y direccionada el ADN, siendo la más utilizada actualmente la técnica CRISPR/cas, dada su mayor factibilidad técnica, precisión y menor costo⁷⁷.

De lo anterior es posible inferir que mientras la primera oleada de revolución biotecnológica implicó avances tanto en la I+D como en la manufactura, las dos oleadas siguientes se orientaron principalmente hacia la investigación (Lavarello, 2018). En estas últimas, las heurísticas de investigación se focalizaron en el descubrimiento de los principios de acción de las enfermedades, así como en la multiplicación de nuevos blancos y moléculas. Por su parte, la cuarta oleada biotecnológica vinculada a la nueva genómica y la edición génica está impactando en el proceso de I+D, tanto en la etapa de investigación como en el desarrollo de nuevos productos y servicios, como las terapias génicas y la denominada “medicina de precisión” o “personalizada”, mientras que aún no ha implicado avances significativos en los (bio)procesos de manufactura.

Como fuera mencionado, este sendero tecnológico de múltiples oleadas tecnológicas dio lugar a distintas generaciones de productos biofarmacéuticos. Una **primera generación** que tuvo lugar a partir de los '80, se basó en las técnicas de ADN recombinante para la producción de proteínas terapéuticas (insulina, EPO, interferones, hormona de crecimiento, etc), vacunas recombinantes y reactivos para diagnósticos in-vitro (DIV). Mientras que desde principios de los '90 tuvo lugar el lanzamiento de un nuevo tipo de moléculas, denominadas de **segunda generación** (Walsh, 2004; Lavarello et al., 2017) caracterizadas por su mayor peso molecular y

⁷⁶ En los últimos años se está dando una gran convergencia entre la Inteligencia Artificial (IA) y la genómica, lo que potencia las aplicaciones en este campo a partir, por ejemplo, de datos de secuenciación de nueva generación (NGS) y el uso en investigación de aprendizaje profundo o “*deep learning*”, algoritmos de aprendizaje automático o “*machine learning*” que procesan una enorme cantidad de datos con la capacidad de generar modelos predictivos. Un hito en este campo fue el lanzamiento, en el año 2018, del programa de IA “*AlphaFold*”, que realiza predicciones de la estructura de las proteínas mediante el sistema de aprendizaje profundo.

⁷⁷ Los mecanismos básicos de esta tecnología se dieron a conocer en 2011 y desde entonces tuvo un vertiginoso desarrollo y difusión (*Jornadas de Edición Génica*, 2018; Erbes et al., 2019). Las principales áreas de aplicación de la edición génica en salud humana son terapias para enfermedades de origen genético, terapias “celulares” e inmunoterapias para tratar el cáncer, tratamiento de infecciones virales, alteración de vectores transmisores de enfermedades, y en la investigación sirve para el desarrollo de modelos de enfermedad.

basarse tanto en técnicas de hibridoma⁷⁸ como de ADN recombinante. Se trata principalmente de los anticuerpos monoclonales (AMC), utilizados tanto para fines terapéuticos como en DIV, proteínas de fusión recombinante –ej. Etanercept- y otras proteínas de muy alto peso molecular –ej. factor VIII recombinante-⁷⁹.

Si bien en la etapa de investigación de ambas generaciones de productos convergen distintas oleadas de la revolución biotecnológica, el desarrollo de producto y sus procesos de manufactura están asociados a los avances en ingeniería genética de la primera oleada. En cambio, existe una emergente **tercera generación** de productos biotecnológicos asociados más directamente a la cuarta oleada, tanto en la fase de investigación como de desarrollo de producto. Se trata por un lado de las novedosas terapias génicas que empiezan a llegar al mercado⁸⁰, y de las llamadas “terapias celulares”, con una significativa cantidad de desarrollos en fases de pruebas clínicas. Un relevamiento propio en el CEUR-CONICET de las mayores operaciones de fusión y adquisición (FyA) del sector biofarmacéutico a nivel mundial, en el período 2009-2018, ya reflejaba la emergencia de esta tercera generación, involucrando operaciones por cerca de 30 mil millones de dólares corrientes, donde la empresa adquirida tenía como actividad principal el desarrollo de estas nuevas tecnologías. A esto se sumaron los primeros productos en base a la plataforma de ARN mensajero, utilizado en vacunas contra el Covid-19. Y por otro lado se encuentra el desarrollo de plataformas de servicios de medicina personalizada a partir de diagnósticos del perfil genético del paciente, que integran nueva genómica, medicina, y software y hardware especializado.

De esta manera, la literatura indica que las revoluciones de la biología molecular habilitaron un nuevo campo de oportunidades científicas y tecnológicas en salud humana, campo que está atravesado desde su inicio por el proceso de convergencia tecnológica parcial con el paradigma tradicional de la industria farmo-química y con las tecnologías transversales de la información y la microelectrónica. Sin embargo, algunos autores y autoras enfatizan que no se termina de consolidar una trayectoria tecnológica claramente definida, lo que se manifiesta en que cada nueva oleada biotecnológica no reemplaza a la anterior, sino que emergen nuevas tecnologías mucho antes de que las ya establecidas alcancen su fase de madurez (Pisano, 2006b). En consecuencia se dio una multiplicación por adición de nuevas oleadas que aumentó la complejidad de la base de conocimiento, resultando hasta el momento en la ausencia de un

⁷⁸ Generación de una línea celular híbrida a partir de la fusión de dos líneas celulares: una de linfocitos B que generan un anticuerpo de interés, y una célula tumoral. Esto permite producir una gran cantidad de anticuerpos idénticos, también llamados anticuerpos monoclonales (AMC).

⁷⁹ Esta clasificación de medicamentos biotecnológicos en primera y segunda generación es la que siguen las investigaciones del Centro de Estudios Urbanos y Regionales -CEUR-CONICET, ver Lavarello et al. (2017), Lavarello & Gutman (2018b)-. Esta tiene algunas diferencias con la clasificación presentada en Walsh (2004), que dentro de la primera generación solo incluye las proteínas de reemplazo con una secuencia de amino-ácidos idéntica a las de proteínas nativas humanas, mientras que las versiones de estas proteínas que incluyen modificaciones de la secuencia de aminoácidos, del perfil de glicosilación, o unión con polietilenglicol, son clasificadas como de segunda generación, junto a los AMC y las proteínas de fusión.

⁸⁰ Entre las primeras que lograron aprobación regulatoria se pueden nombrar onasemnogene abeparvovec (para el tratamiento de la atrofia muscular espinal), voretigene neparvovec (para distrofia hereditaria de retina) o nusinersen (para atrofia muscular espinal).

patrón definido de resolución de problemas (Lavarello, 2014; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a).

Como afirmaron Hopkins et al. (2007), los avances notorios en el descubrimiento de los principios de acción de las enfermedades, así como de la multiplicación de nuevos blancos y moléculas en el laboratorio, no se tradujeron en productos y servicios aprobados y comercializados con el ritmo esperado (Lavarello, 2018). Algunos autores resaltan el carácter “no modularizable” de la base de conocimientos de la biotecnología, y no plenamente codificable, especificidades que pusieron un límite a los intentos de industrializar la I+D, a lo que se suma el hecho de que en los biomedicamentos no es posible separar el desarrollo del producto y el desarrollo del proceso⁸¹ -por ello Pisano y Shih (2012) caracterizan a este tipo de innovación como “enraizada en procesos”⁸²-. En conjunto estas especificidades dan lugar a los tres desafíos principales que según Pisano (2006b) enfrenta la industria biofarmacéutica: la incertidumbre tecnológica y regulatoria -es decir el manejo del riesgo-, la integración de una base de conocimientos en permanente expansión, y el carácter acumulativo de los aprendizajes⁸³.

Al mismo tiempo, el carácter pre-paradigmático de la biotecnología también se manifiesta en la coexistencia de distintos sistemas técnicos de producción, ya que los parámetros de proceso asociados a cada nueva generación de moléculas biotecnológicas no se codifican en un conjunto reducido de opciones (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b). Según el tipo de molécula y el sistema de expresión (célula) en que se cultiva, la escala de producción se modifica, lo que sumado a “ciclos de vida” del producto relativamente cortos hace que muchas veces se prefieran economías de alcance antes que de escala.

Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que existen algunos elementos relevantes de mayor consolidación del ciclo de vida de algunas tecnologías particulares, principalmente en lo referido al desarrollo y producción de proteínas recombinantes. En cuanto a la I+D, se fueron consolidando prácticas de estudios pre-clínicos y clínicos, con una creciente homogeneización del marco regulatorio aprobatorio a nivel internacional -aunque la disputa en este campo continúa-, posibilitando la emergencia de un segmento de empresas especializadas en investigaciones por contrato –las CRO-. Además, las distintas etapas del bioproceso, desde la obtención del clon o línea celular madre, pasando por el escalado piloto, hasta el bioproceso a escala industrial, fueron consolidadas un conjunto de técnicas de referencia que plasman en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Tanto como en la I+D, surge un segmento de mercado especializado en la manufactura por contrato –CMO-, lo que permite una creciente división

⁸¹ Cada diseño de producto requiere tener en cuenta para su desarrollo las opciones de procesos (elección del sistema de expresión, método de fermentación y purificación). Y a su vez, cada cambio de proceso productivo, según varíe o no el sistema de expresión, la escala productiva, la línea celular madre, entre otras variables, afecta la producción biológica de la proteína, pudiendo modificarse su forma de plegarse, su unión o encadenamiento, y su perfil de glicosilación.

⁸² *Process-embedded innovation*.

⁸³ Según este autor la configuración del sistema de innovación biotecnológico en los EEUU logró lidiar satisfactoriamente con el primero de los desafíos, el manejo del riesgo, pero a costa de comprometer la resolución de los otros dos, lo que muestra los límites del modelo de “monetización de la propiedad intelectual” en que se basa el sistema innovación de EEUU (Pisano, 2006b). Otros autores ven en ello un modelo de negocios o régimen financierizado, punto que mencionaremos más adelante.

funcional (y social) del trabajo en la cadena de valor del sector. Así, se evidencian crecientes umbrales de escala mínima en la manufactura, y se consolidan los muy elevados niveles de inversión en la I+D, principalmente en la etapa de ensayos clínicos, a la vez que se posibilita externalizar algunas etapas relevantes del desarrollo y la manufactura de biomoléculas de primera y segunda generación -como el desarrollo del clon, la realización de ensayos clínicos y preclínicos, la producción de IFAs y la formulación final-.

En conclusión, se plantea la superposición del ciclo de vida de distintas generaciones de productos y oleadas tecnológica, dando lugar a un sendero que muestra elementos de madurez en las rutinas de desarrollo de producto y de bioproceso y en el marco regulatorio, lo que posibilita una mayor división del trabajo en el sector, pero en forma simultánea una renovación y ampliación constante de la base de conocimientos, que impide consolidar heurísticas de investigación y asegurar la coherencia de dicha base.

4.3. La industria biofarmacéutica como espacio de expansión del capital tecnológicamente potenciado. El oligopolio mundial biofarmacéutico.

Desde la irrupción de la revolución biotecnológica y la llegada de sus productos derivados a partir de la década de 1980, el crecimiento en la facturación de la industria farmacéutica a nivel global está liderado por los medicamentos biotecnológicos, con una tasa de crecimiento anual que duplica la del total de la industria farmacéutica, y casi triplica la de medicamentos de síntesis química tradicional y otras pequeñas moléculas -como lo muestra el cuadro 4.3.1. para el período 2011-2021-. Si se considera el año 2019 -anterior a la pandemia del Covid-19 que indujo cambios transitorios en el sector, y algunos posiblemente permanentes⁸⁴-, según estimaciones de la consultora especializada IQVIA (2023) la facturación global de la industria farmacéutica (incluyendo el segmento biotecnológico) fue de 1,3 billones de dólares, en la que el segmento de productos de origen biotecnológico y biológico, incluyendo vacunas⁸⁵, alcanzó una participación del 26% del total, aumentando desde el 18% de participación que tenía en el año 2011, con una tasa de crecimiento anual acumulativa del 9,4%.

Lo anterior muestra que dominar el dinámico segmento biotecnológico se volvió central en las estrategias de las grandes empresas farmacéuticas. Así, la estructura actual muestra un oligopolio competitivo a nivel global, donde las 20 firmas más grandes en volumen de facturación concentraban el 44% del mercado mundial en 2019, concentración que aumentó en 2021 al 53% de las ventas totales -ver cuadro 4.3.2.-, debido a la incidencia de las vacunas contra

⁸⁴ La pandemia del Covid-19 generó una retracción en las ventas globales de medicamentos excluidos los destinados a prevención y tratamiento del Covid-19, retracción que fue más que compensado a partir del año 2021 por el explosivo incremento de las ventas de vacunas contra el Covid-19 (IQVIA, 2023), en su mayoría producidas por biotecnología moderna.

⁸⁵ Por lo general, los estudios de mercado de consultoras y los trabajos académicos sobre el sector biofarmacéutico consideran por separado a los medicamentos biotecnológicos y a las vacunas. Sin embargo, en este trabajo consideramos ambos segmentos en forma agrupada, ya que incluso con anterioridad a la pandemia del Covid-19, en 2017 la gran mayoría de la facturación global de vacunas ya correspondía a las producidas por biotecnología moderna -vacunas en base a ADN recombinante- (OMS, 2018), tendencia que se profundizó con la llegada de las vacunas contra el Covid-19. Considerados por separado, al 2019 el mercado global de medicamentos biotecnológicos se estimaba en casi USD 300 mil millones (IQVIA, 2023), y el de vacunas en USD 38 mil millones (OMS, 2022).

el Covid-19. A su vez, si sólo se considera el segmento de medicamentos biotecnológicos, el grado de concentración aumenta significativamente⁸⁶.

Cuadro 4.3.1. Mercado global biofarmacéutico según volumen de facturación. En miles de millones de dólares y en porcentajes (%).

Año	Ventas totales	TCAA* desde 2011	Biotecno/Bio-lógicos (**)	TCAA* desde 2011	Participación	Síntesis química y peq. mol.	TCAA* desde 2011	Participación
2011	893		164		18,4%	729		81,6%
2019	1.297	4,8%	337	9,4%	26,0%	960	3,5%	74,0%
2021	1.424	4,8%	522	12,3%	36,7%	902	2,2%	63,3%

* Tasa de crecimiento anual acumulativo o compuesto.

** Incluye vacunas.

Fuente: elaboración propia en base IQVIA, Organización Mundial de la Salud y EvaluatePharma.

Cuadro 4.3.2. Indicadores de concentración en la industria biofarmacéutica global, en porcentajes (%) y miles de millones de dólares.

	2021	2019
C4	17%	14%
C8	27%	25%
C20	53%	44%
C2/C20	18%	17%
Ventas totales	1.297	1.424

Fuente: elaboración propia en base a informes de empresas e IQVIA (2023).

Como fuera mencionado, luego de una primera etapa donde las emergentes empresas especializadas en biotecnología (EEB) intentaron integrar toda la cadena productiva, desde la etapa de I+D hasta la llegada al mercado con sus propios productos, la organización del sector cambió hacia un esquema de división funcional del trabajo, donde el control lo retuvieron las grandes empresas farmoquímicas, ahora diversificadas hacia biotecnología, lo que se puede apreciar en el cuadro 4.3.3. de las mayores empresas del mundo según facturación de productos farmacéuticos, incluyendo biotecnológicos. Esta tabla muestra una “foto” del oligopolio competitivo mundial biofarmacéutico al año 2021⁸⁷, y presenta una clasificación según base tecno-productiva de origen, evidenciado que la amplia mayoría de las principales empresas biofarmacéuticas son Grandes Farmacéuticas Diversificadas (GFD) de origen químico, por más que en la actualidad la mayoría o buena parte de su facturación corresponde a productos biotecnológicos. También se pueden observar algunas empresas de origen especializado en biotecnología⁸⁸ (EEB), 6 entre las primeras 30 -de las cuales dos, Biontech y Moderna, accedieron

⁸⁶ Según Lavarello P., Gutman G. y Sztulwark S. (2018a), en el año 2014 a nivel global el 61% de la ventas de medicamentos biotecnológicos estaba concentradas en sólo 8 empresas.

⁸⁷ Ese año tuvo la particularidad en términos de facturación del efecto de las vacunas contra el Covid-19, lo que explica que Pfizer haya alcanzado el primer puesto en el ranking, *versus* el puesto 3 que tenía en 2019, y también la presencia de tres empresas que anteriormente no poseían facturación relevante en términos mundiales -Biontech, Sinovac y Moderna-.

⁸⁸ Algunas de estas grandes EEB se diversificaron y también desarrollaron pequeñas moléculas de síntesis química.

a posiciones tan elevadas debido al desarrollo de vacunas Covid-19 biotecnológicas⁸⁹-, que conforman un nuevo estrato en el oligopolio mundial del sector. Por último, integran el ranking dos GFD cuyas ventas se deben en su mayoría a genéricos de pequeñas moléculas y biosimilares, con un elevado volumen de facturación gracias al acceso a los mercados más relevantes en términos de facturación -EEUU y Europa-.

Cuadro 4.3.3. Listado de 30 mayores empresas biofarmacéuticas del mundo según facturación. En millones de dólares y en porcentajes (%). Todos los datos corresponden al año 2021.

Posición 2021	Empresa	País de origen	Ventas 2021	Ratio I+D/ventas	Clasificación (*)	Ventas vacuna Covid-19
1	Pfizer	EEUU	81.288	17,0%	GFD	36.781
2	AbbVie	EEUU	56.197	12,6%	GFD	-
3	Janssen (Johnson & Johnson) (1)	EEUU	52.080	22,8%	GFD	2.385
4	Novartis	Suiza	51.626	18,5%	GFD	-
5	Roche Pharmaceuticals (2)	Suiza	49.257	27,1%	GFD	-
6	Merck & Co.	EEUU	48.704	25,1%	GFD	-
7	GlaxoSmithKline (GSK) (3)	Reino Unido	46.941	14,0%	GFD	-
8	Bristol Myers Squibb	EEUU	46.385	24,5%	GFD	-
9	Sanofi	Francia	44.558	15,1%	GFD	-
10	AstraZeneca	Reino Unido	37.417	26,0%	GFD	3.981
11	Takeda Pharmaceutical	Japón	29.113	14,3%	GFD	-
12	Eli Lilly	EEUU	28.318	24,8%	GFD	-
13	Gilead Sciences	EEUU	27.305	19,6%	EEB	-
14	Amgen	EEUU	25.979	18,5%	EEB	-
15	BioNTech	Alemania	22.449	5,0%	EEB	22.328
16	Novo Nordisk	Dinamarca	22.420	12,6%	GFD	-
17	Bayer (División farmacéutica)	Alemania	21.652	17,1%	GFD	-
18	Sinovac	China	19.400	0,8%	GFD	18.750
19	Boehringer Ingelheim (4)	Alemania	19.269	22,8%	GFD	-
20	Merck KGaA (5)	Alemania	18.973	12,8%	GFD	-
21	Moderna	EEUU	18.471	10,8%	EEB	18.471
22	Viartis	EEUU	17.814	4,2%	Genéricos/Bio similares	-
23	Regeneron Pharmaceuticals	EEUU	16.072	18,1%	EEB	-
24	Teva	Israel	15.878	6,1%	Genéricos/Bio similares	-

⁸⁹ Con un fuerte apoyo de financiamiento estatal para transformar las oportunidades científicas en desarrollos en el mercado, como fue el caso de la Operación Warp Speed del gobierno de Estados Unidos.

25	Astellas Pharma	Japón	11.376	18,0%	GFD	-
26	Biogen	EEUU	10.982	22,8%	EEB	-
27	CSL (incluyendo CSL Behring)	Australia	10.310	9,7%	GFD	-
28	Daiichi Sankyo	Japón	9.513	24,3%	GFD	-
29	Chugai Pharmaceutical (Roche Group)	Japón	9.102	13,0%	GFD	-
30	Otsuka Holdings (división farma)	Japón	8.899	22,3%	GFD	-
Total primeras 30			877.749	16,7%		
Total Biofarma 2021			1.424.000			

Notas: (1) Segmento farmacéutico de Johnson&Johnson. (2) División de Roche Group, no incluye diagnósticos. (3) Incluye segmento "consumo de cuidados". (4) No incluye sanidad animal. (5) Incluye ventas de división "Ciencias de la vida" y "Cuidados de salud".

(*) GDF: Grandes empresas Farmacéuticas Diversificadas de origen farmo-químico; EEB: empresas de origen especializado en biotecnología; Genéricos/Biosimilares: empresas especializadas en genéricos y biosimilares.

Fuente: elaboración propia en base a informes de las empresas -ver Anexo 4-, al sitio web Drug Discovery, y a IQVIA (2023).

La literatura se ha centrado en señalar la división entre las etapas de investigación básica realizadas por instituciones públicas de CyT, las fases tempranas y más riesgosas I+D realizadas por las EEB, y los ensayos clínicos finales y la comercialización y marketing a cargo de la GEBF (entre otros, Pisano, 2006b; Niosi, 2003; Gutman & Lavarello, 2010; Lazonick & Tulum, 2011). Desde la perspectiva de la diferenciación del capital, este proceso no es otra cosa que la división funcional del trabajo entre las etapas propias de los circuitos y redes de innovación, cuyos resultados son apropiados y llevados al mercado por el capital potenciado, que a partir de ello organiza los subsistemas de acumulación biofarmacéuticos. Se conforma así una estructura polar:

- i) en un polo se ubican las grandes empresas (bio)farmacéuticas multinacionales (GEBF), las llamadas "*Big Pharma*", incluyendo las grandes empresas especializadas en biotecnología que lanzan moléculas innovadoras al mercado,
- ii) y en el otro polo, el del capital reducido, están las empresas que producen medicamentos genéricos de síntesis químicas fina y/o son licenciatarias comerciales de los productos de las GEBF, también las firmas que se insertan en la cadena de valor del sector como empresas de manufactura por contrato (CMO, por su sigla en inglés⁹⁰) y las empresas de investigación por contrato (CROs⁹¹). Además, en este polo se ubican las empresas que se orientan el mercado de biosimilares, moléculas de síntesis biotecnológica similares a las de referencia.

Las GEBF dominan la industria, son empresas *tipo III* de capital tecnológicamente potenciado que lanzan permanentemente nuevas moléculas y terapias al mercado, asentadas en su gran

⁹⁰ *Contract manufacturing organization.*

⁹¹ *Contract research organization.* Dentro de las CRO también se puede distinguir a las empresas de desarrollo por contrato (CDO), y más recientemente empiezan a proliferar las empresas de desarrollo y manufactura por contrato (CDMO).

mayoría en los países centrales, principalmente Estados Unidos y Europa como muestra el cuadro 4.3.3. Cuentan con “el privilegio del innovador”, y desde la emergencia del paradigma biotecnológico se concentran cada vez más en los llamados “medicamentos de alto precio” para enfermedades de baja prevalencia, crónicas y tratamientos oncológicos (Lazonick & Tulum, 2011; IEPS-AAPM, 2011; Lucero & Pita, 2013). Dependiendo del marco regulatorio en cada país o región, cuentan con por lo menos 20 años de exclusividad por patentes para comercializar sus productos⁹², lo que les permite obtener precios de monopolio para sus productos innovadores⁹³. Desde la óptica de la teoría evolucionista de la firma, autores como Teece (1986) y Pisano (2006a) resaltan el papel de los activos complementarios y co-específicos, tanto tangibles como intangibles, que permiten apropiarse beneficios a partir de innovaciones que no necesariamente se desarrollaron internamente, punto que se retomará posteriormente.

Por su parte, las empresas especializadas en biotecnología (EEB) han sido desde el comienzo de esta industria las principales empresas de capital tecnológico, los capitales “tipo IV” del sector. Típicamente surgen como *spin-off* de universidades e institutos de investigación, o a partir de ex empleados/as de grandes empresas del sector, son las *start-ups* biotecnológicas, en muchos casos financiadas por capital de riesgo. Tienen a su cargo la gestión de algunas de las fases de mayor incertidumbre en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas, terapias y diversas aplicaciones para la salud, explorando las posibilidades que se generan en los sistemas de CyT nacionales y en las redes de conocimiento internacionales con cada oleada de oportunidades biotecnológicas.

Aquí la literatura señala la centralidad que tiene el financiamiento público en la generación de oportunidades científicas en biotecnología y ciencias médicas, y por tanto en asumir el riesgo de la inversión en I+D en las fases de mayor incertidumbre. En particular en los Estados Unidos, país líder en el sector biofarmacéutico, los Institutos Nacionales de Salud –NIH, en inglés- son los mayores financiadores de investigaciones biomédicas y biotecnológicas en salud humana

⁹² Considerando desde el momento de solicitud de la patente, que por lo general tiene lugar antes del inicio de los ensayos clínicos. En consecuencia, el tiempo efectivo para comercializar el producto bajo protección de patente es menor, aunque debe considerarse que en algunas ocasiones las empresas obtienen la extensión de periodo de protección legal. En el caso particular de los EEUU, origen de la mayoría de los biomedicamentos innovadores, la *Orphan Drug Act* sancionada en la década de 1980 permite a los medicamentos orientados a “enfermedades raras” una exclusividad de comercialización de siete años desde la llegada al mercado (Lazonick & Tulum, 2011).

⁹³ Haciendo referencia al marco conceptual de Levín (1997), el valor mercantil de estos biomedicamentos se encuentra, en esta etapa, por encima de su valor-capital, lo que posibilita una tasa de ganancia extraordinaria (sistemática por la re-innovación permanente).

⁹⁴ Por esto el enfoque de Monopolios Intelectuales (MI) considera a estas grandes empresas como “monopolios intelectuales legales” (Durand & Milberg, 2019), en tanto su fuente principal de ganancias extraordinarias están asociadas a derechos de propiedad intelectual (DPI) y la propiedad legal sobre tecnologías, marcas y estándares, aunque es importante señalar en que simultáneo obtienen ganancias extraordinarias a partir de otros activos intangibles. Cabe recordar que las cuatro fuentes principales de “rentas” intelectuales que sugiere la literatura de MI son (i) los mencionados DPI y la propiedad legal; (ii) las externalidades de red positivas y retornos crecientes de los activos intangibles; (iii) las “rentas” diferenciales surgidas de la distribución desigual de activos intangibles; y (iv) las ventajas de innovación resultantes de la centralización de datos.

(Lazonick & Tulum, 2011)⁹⁵. A principios de la década de 1980 un conjunto de novedades institucionales, en especial la *Bayh-Dole Act* que permitió a Universidades y Hospitales patentar desarrollos financiados por el sector público en EEUU -patentes que pueden licenciarse a empresas-, junto con el fallo de la corte suprema de EEUU en el caso *Diamond vs Chakrabarty* que habilitó patentar genes y organismos vivos, permitieron la canalización del conocimiento y los desarrollos generados en la infraestructura pública de CyT vinculada a la MBS, hacia las EEB, encargadas de explorar desarrollos tecnológicos con potencial de llegar al mercado (Angell, 2004; Lazonick & Tulum, 2011; Mazzucato, 2013).

En ciertas ocasiones las EEB llegan en forma relativamente autónoma hasta los ensayos preclínicos⁹⁶, y para los ensayos clínicos establecen acuerdos y alianzas con las grandes empresas farmacéuticas. Este es un proceso de constante prueba y error, con una altísima incertidumbre en la fase clínica, y en los (relativamente pocos) casos exitosos logran luego de varios años llegar al mercado de la mano de alguna GEBF, a través de alianzas de desarrollo conjunto para la fase clínica y acuerdos de comercialización⁹⁷, o bien son absorbidas por estas últimas si existe un gran potencial comercial en la tecnología desarrollada y logró avanzar con éxito en las fases clínicas II y III.

Son muy pocas, apenas un puñado en los 40 años de historia de la MBS, las EEB que lograron llegar al mercado con sus propios desarrollos, comercializando directamente sus medicamentos innovadores, transformándose de empresas tipo IV a tipo III⁹⁸. Como mencionamos más arriba, fue clave para los grandes grupos farmo-químicos tradicionales contar con un conjunto de activos complementarios y co-específicos (D. Teece, 1986) como la experiencia en pruebas clínicas, la cadena de comercialización y marketing⁹⁹, sus capacidades en materia regulatoria, y la enorme capacidad financiera -tanto por fondos propios como por el acceso privilegiado al crédito-, para retener el dominio del oligopolio mundial de la industria farmacéutica ante la emergencia del paradigma biotecnológico (Pisano, 2006b, 2006a; Gutman & Lavarello, 2010).

En la conformación de esta fisonomía del sector, es importante mencionar los cambios institucionales que se dieron en EEUU desde principios de los '80 -como la *Bayh-Dole Act* y el fallo *Diamond vs Chakrabarty* mencionados anteriormente-, que permitieron la proliferación de EEB a partir de la generación de "promesas tecnológicas", que se transformaron en una significativa fuente de "capital ficticio" a partir de la emisión de acciones en la bolsa de valores,

⁹⁵ En una escala menor, pero con algunos resultados de impacto radical como el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, en el Reino Unido este lugar es ocupado por el Consejo de Investigaciones Médicas -MRC, en inglés- (Mazzucato, 2013).

⁹⁶ Los ensayos pre-clínicos incluyen pruebas *in-vitro* y en animales, mientras que las pruebas clínicas se realizan en humanos, y se dividen en fases: la fase I, realizada en un número acotado de voluntarios, está centrada en evaluar la seguridad, la II por lo general se enfoca en analizar seguridad, efectividad y dosis óptima, y la III involucra un gran número de participantes para garantizar el perfil de eficacia y seguridad del medicamento, a partir de lo cual se puede solicitar su aprobación. Luego de la aprobación regulatoria y su lanzamiento al mercado, la fase IV o farmacovigilancia continúa estudiando los datos que surgen de la utilización del medicamento.

⁹⁷ Acuerdos en donde el producto final es comercializado por la GEBF y la EEB recibe regalías de las ventas.

⁹⁸ Podemos mencionar los casos de Amgen, Biogen, Celgene y Gilead. La pionera Genentech integraba este grupo hasta que fue absorbida por la multinacional Roche en el año 2009.

⁹⁹ Incluyendo la red de visitadores médicos y el patrocinio y participación en seminarios de actualización profesional y científica en medicina.

aún sin contar con productos aprobados en el mercado gracias a modificaciones en las regulaciones del mercado de valores en EEUU que lo permitieron¹⁰⁰, y por lo tanto en un espacio para la expansión (y especulación) del negocio financiero (Lazonick & Tulum, 2011; Lavarello, 2018). Esto permitió una enorme canalización de fondos hacia las EEB a partir de inversores de capital de riesgo, y de las propias GEBF, ya que los inversores no debían esperar el tiempo completo de desarrollo de los biomedicamentos -que puede exceder los 10 años- ni afrontar toda la incertidumbre de los resultados de los ensayos clínicos para obtener retornos, sino que mediante la emisión primaria de acciones en la bolsa, o a través de operaciones de fusión y adquisición por parte de las GEBF, tienen la posibilidad de “salida” antes de que los desarrollos de las EEB lleguen al mercado, obteniendo potencialmente fuertes ganancias de capital¹⁰¹.

Por otra parte, también existen algunas CRO en países desarrollados que pueden considerarse empresas tipo IV, producto del esquema modular que intentó “industrializar” la I+D biotecnológica a partir de la década de 1990, por ejemplo firmas especializadas en proteómica y genómica¹⁰² y empresas dedicadas a desarrollar métodos de *screening* automatizado y de alta velocidad¹⁰³ que brindan servicios para la investigación de nuevos compuestos, y empresas de bioinformática. Algunas de estas CRO de capital tecnológico terminan siendo absorbidas por empresas tipo III que se dedican a comercializar equipos de investigación científica y tecnológica en el área de salud humana, métodos de diagnóstico *in-vitro*, y que brindan servicios de I+D¹⁰⁴.

En resumen, las EEB funcionan como empresa tipo IV de capital tecnológico, realizando las etapas iniciales y de mayor incertidumbre de la investigación aplicada y del desarrollo de nuevos productos y procesos, nutriéndose de la redes públicas y privadas de universidades e institutos de CyT que realizan el grueso de investigación básica. Estas EEB son financiadas inicialmente por capital de riesgo y eventualmente con la emisión de derechos de propiedad accionaria en la bolsa de valores, o a través de financiamiento en mercados de capitales respaldados o dirigido por el sector público. Sin embargo, las EEB no llegan con sus innovaciones al mercado en forma directa y autónoma, sino que lo hacen, en caso de éxito, a través de las GEBF, empresas tipo III, que a través de los desarrollos de las EEB -y también de sus propios departamentos de I+D internos- logran re-innovar permanentemente, con un amplio *pipeline* de productos en distintas fases, con lo cual van regenerando el privilegio del innovador, teniendo como estrategia principal la de realizar los productos innovadores como mercancías con un valor mercantil significativamente mayor a su valor-capital, obteniendo una tasa de ganancia extraordinaria y, por este medio, una fuente potenciada de apropiación de plusvalor mercantil.

¹⁰⁰ Así surge el Nasdaq en la década de 1980 como mercado bursátil en donde se permite la emisión de acciones de empresas que aún no cuentan con productos en el mercado, pero si poseen patentes sobre desarrollos en fase de estudios clínicos, como era el caso de las EEB.

¹⁰¹ Esto ha dado lugar a la hipótesis de que la biotecnología adoptó un modelo de negocios “financierizado” (Lazonick & Tulum, 2011; Lavarello, 2018) o de “monetización de la propiedad intelectual” (Pisano, 2006b), sobre todo en EEUU, donde se privilegia la generación de promesas tecnológica con una visión cortoplacista que termina comprometiendo la sustentabilidad de largo plazo del sector, ya que depende de los ciclos alcistas del mercado de valores, y genera una proliferación de patentes que terminan afectando negativamente la integración de la amplia y compleja base de conocimientos, reduciendo la “productividad” de la I+D.

¹⁰² Como lo fueron Applied Biosystems y su *spin-off* Celera Genomics.

¹⁰³ *High-throughput screening (HTS)*.

¹⁰⁴ Ejemplo Thermo Fisher Scientific.

El proceso por el cual un conjunto de empresas de capital tecnológico, las EEB, se insertan en los circuitos de innovación controlados por las empresas de capital tecnológicamente potenciado, las GEBF, toma distintas formas específicas, ya sea a través de la absorción de las EEB, acuerdos y alianzas, o “redes de conocimiento”. Es así que la forma grupo que adoptan las grandes biofarmacéuticas permite a estas empresas tipo III conciliar oportunamente centralización y desconcentración de capital¹⁰⁵ (Lavarello, 2018). En las fases de mayor incertidumbre de la I+D comprometen muy poco capital, pero a través de la administración de redes y consorcios de investigación, y de fondos de capital semilla, logran comandar el trabajo de las EEB. Cuando la incertidumbre es menor y las perspectivas de ganancias son altas, prevalecen los procesos de adquisición y fusión (FyA), y centralización y concentración pasan a operar en mismo sentido. Como mencionamos anteriormente, esto está asociado a los circuitos de innovación y las redes institucionalizadas de innovación que comandan las GEBF, donde participan tanto EEB como diversas instituciones públicas y privadas de CyT, y varias grandes farmacéuticas en relación de cooperación y competencia (Rikap, 2019, 2021).

Luego, a partir del lanzamiento sucesivo de innovaciones por parte de las GEBF, estas articulan subsistemas de acumulación donde se insertan capitales reducidos tipo II. Los subsistemas de base farmo-química tradicional, al ser una trayectoria tecnológica madura, poseen una división del trabajo más profunda que en el caso de los medicamentos biotecnológicos, sin embargo, como fuera señalado en el apartado anterior, la consolidación de ciertas prácticas y rutinas, y la institucionalización de normas regulatorias permitieron que un conjunto de capitales tipo II especializados en biotecnología realicen algunas tareas que externalizan las GEBF. Podemos mencionar a las CMO que se encargan del llenado y formulación de productos biológicos y biotecnológicos, las CMO se especializan en la producción de IFAs biotecnológicos, a empresas que se encargan de la logística de distribución -ámbito muchas veces compartido con el resto de los productos farmacéuticos-, y empresas farmacéuticas que obtienen licencias de comercialización de los productos innovadores de las GEBF.

En paralelo operan capitales tipo II imitadores que desarrollan biosimilares, una vez que cayó la patente del medicamento original. Este especial segmento será el foco del siguiente apartado, pero acá interesa señalar un conjunto de capitales tipo II que brindan servicios especializados a estos imitadores, como CRO de analítica que proveen ensayos de caracterización físico-química y bioquímica, otras que se dedican a la realización de estudios clínicos -servicio que también proveen a las GEBF y EEB innovadoras-, y empresas de desarrollo por contrato (CDO) que proveen la línea celular a los productores de biosimilares. También sucede, en el caso de algunas

¹⁰⁵ Aquí se refiere a esta categoría en el sentido dado por Marx (1976b), para quien una empresa concentra capital cuando aumenta la escala de sus operaciones, es decir se re-produce en escala ampliada o bien acumula capital, mientras que centralización hace a referencia a la capacidad de un capital individual de controlar una masa mayor de capital sin necesariamente pasar por un proceso de producción de nuevo capital, como, por ejemplo, se puede dar a través de operación de adquisición y fusión de empresas. A partir de esto, Levin (1997) precisa y modifica estos términos: una empresa concentró capital si sobrepasa significativamente a sus competidores en escala de acumulación; concentra capital si supera a sus competidores en cuanto a su tasa de acumulación; y centraliza capital si ejerce un poder unilateral y sistemático sobre la gestión del capital en otras empresas. Entonces, concentración se refiere al mayor tamaño relativo de la empresa (vis à vis "fragmentación"), y centralización al mayor poder de una firma sobre otras.

empresas biotecnológicas con buenas prácticas de manufactura (BPM), que operan como CMO de las GEBF y al mismo tiempo como productoras de biosimilares en forma independiente.

4.4. El segmento de los biosimilares como espacio transitorio de potenciación parcial del capital. Adopción e imitación temprana creativa, dos vías distintas de potenciación parcial.

Las empresas especializadas en la producción de biosimilares no cuentan con la capacidad sistemática de lanzar medicamentos innovadores al mercado, la magnitud del gasto para desarrollar este tipo de moléculas está fuera de su alcance –se estima que el gasto en I+D requerido para el lanzamiento de un medicamento biotecnológico innovador supera los 1.500 millones de dólares y demora cerca de 10 años, e incluso más, hasta la llegada al mercado (DiMasi & Grabowski, 2007; Lazonick & Tulum, 2011)¹⁰⁶-, o bien no cuentan con el conjunto de capacidades organizacionales para controlar e integrar las redes de conocimientos involucradas en desarrollos innovadores. Estas empresas de biosimilares desarrollan capacidades en bioproceso que les permiten producir moléculas similares a las de referencia una vez que las patentes vencieron, o incluso antes en el caso de mercados con marco regulatorio flexible – campo que se fue acotando en las últimas dos décadas a partir de la generalización del ADPIC¹⁰⁷ y los “ADPIC *plus*”-. Son en general empresas de capital diferenciado simple, y algunas de ellas son tipo II “de avanzada” cuando a través del lanzamiento temprano de biosimilares buscan captar remanentes del “privilegio del innovador”, vendiendo a precios menores que el producto de referencia, pero muy por encima de la mayoría de los medicamentos genéricos de síntesis química.

Esta gran rentabilidad de los imitadores tempranos está asociada, por un lado, al gran dinamismo del mercado de biomedicamentos al que se hizo referencia anteriormente, que en la actualidad factura más de 380 mil millones de dólares anuales¹⁰⁸ (IQVIA, 2023), y en el cual los biosimilares tienen una participación minoritaria -con un rango amplio en las estimaciones del mercado global de biosimilares, de entre el 3% y el 7% del total de biomedicamentos en el año 2021¹⁰⁹-, pero con una tendencia de mayor dinamismo que el total de los biomedicamentos, y por otro lado, a que si bien el precio de los biosimilares es menor al de la droga original, el margen de reducción suele rondar el 30%-40%, con mucha variabilidad entre distintos países y drogas, pero donde es clara la ventaja del primer biosimilar entrante en términos de lograr

¹⁰⁶ Las estimaciones sobre el costo de desarrollar un nuevo medicamento son variadas, pero en general se tienen en cuenta tres elementos principales: *i*) los desembolsos efectivos realizados, *ii*) el costo de oportunidad por el tiempo de desarrollo, que a su vez depende del tiempo que dura el desarrollo y de la tasa de descuento a utilizar, y *iii*) la tasa de éxito a considerar -dado que muchos desarrollos no logran la aprobación final-. Para tener una noción de la magnitud del gasto promedio de I+D en biofarmia se puede consultar DiMasi y Grabowski (2007), que estimaron el costo de desarrollo de un nuevo medicamento biotecnológicos en base a una muestra de proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales en fase de desarrollo clínico entre los años 1990 y 2004 en EEUU, obteniendo un costo total -incluyendo pre-clínica y clínica- por biomedicamento aprobado de USD 1.241 millones, en dólares de 2005, lo que equivale a USD 1.725 millones en dólares de 2021 actualizado por el IPC de EEUU.

¹⁰⁷ Sigla del “Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio” -en inglés “TRIPS”- establecido por la Organización Mundial del Comercio.

¹⁰⁸ Año 2021, sin incluir vacunas.

¹⁰⁹ Para el año 2021, el rango de estimaciones de consultoras del mercado global de biosimilares varía desde cerca de USD 12 mil millones, hasta otras como Vantage Market Research que lo estimaron en 28,4 mil millones.

precios todavía altos con una importante penetración de mercado, y eventualmente los dos o tres siguientes entrantes en términos de precios, que incluso con una intensificada competencia tienen diferenciales de precios significativamente menores que los genéricos de síntesis química y sus respectivos originales (IQVIA, 2019; Goldman & Philipson, 2021; IQVIA, 2021)¹¹⁰. Y, sobre todo, el desarrollo de biosimilares cuenta con la gran ventaja de que apunta a una molécula ya conocida, con seguridad y eficacia comprobada, contrastando con la incertidumbre y muy mayores costos y tiempos de desarrollo de una molécula original biotecnológica.

Así, muchas de las empresas que se especializan en el desarrollo y producción de biosimilares pueden entenderse como una forma particular de adoptadores oportunos, dado que su desarrollo apunta a imitar moléculas ya existentes, lo que las ubicaría como capitales “tipo II de avanzada”. Pero a su vez es esperable un mayor grado de autonomía técnica que la típica empresa adoptante tipo II¹¹¹, dado que estos desarrollos, cuando se persiguen en forma independiente de las GEBF, no se basan en el licenciamiento de tecnología ni reciben “transferencia tecnológica” por parte del propietario de la molécula original. Deben procurar por diversos medios realizar algo similar a “ingeniería reversa”, lo que muchas veces requiere innovaciones de proceso -que afectan el producto¹¹²-, y que dependiendo del tipo estrategia a seguir puede involucrar distintos grados de integración vertical de las etapas de I+D y productivas -por ejemplo, desarrollar el clon o comprarlo y optimizar el bioproceso, o producir el IFA o sólo la etapa de formulación final- (Gutman & Lavarello, 2014b; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b; Lavarello & Gutman, 2018b). La otra diferencia significativa con las empresas tipo II adoptantes, es que las empresas de biosimilares no integran pasivamente los subsistemas de acumulación biofarmacéuticos comandados por las GEBF -como lo haría una CMO o una licenciataria-, sino que compiten con estas¹¹³.

Tal como se desarrolló en el Capítulo 2, esto implica distinguir conceptualmente entre adopción tecnológica vía licenciamiento de uso y/o adquisición de equipamiento, y por otra parte

¹¹⁰ A pesar de estos menores diferenciales de precios, el desarrollo de biosimilares es clave para lograr sustentabilidad de los sistemas de salud y lograr un acceso más igualitario a estos medicamentos, que al ser de “altos precios”, el ahorro en términos absolutos es enorme, tanto en términos individuales como agregados.

¹¹¹ Como se mencionó en el Capítulo 2, en las empresas tipo II puede haber ciertos niveles de innovación, por lo general de proceso y organizacionales, dada la exigencia de las empresas líderes de los subsistemas de acumulación. Así y todo, en términos amplios es esperable una baja autonomía técnica de estas empresas, que dependen de las innovaciones mayores del capital tecnológicamente potenciado y de los proveedores especializados de tecnología -incluyendo maquinaria y equipo- para mantenerse al actualizados técnicamente.

¹¹² Como fuera mencionado, en biofarma se argumenta que producto y proceso son prácticamente indisolubles (Pisano & Shih, 2012). No es sencillo hacer una clara distinción entre innovaciones de productos y procesos en esta industria, ya que como suele decirse, el “biomedicamento es el proceso” debido a que los sistemas de expresión, las técnicas de escalado y purificación, así como la línea celular utilizada pueden generar cambios en el producto final. Por ello, Pisano y Shih (2012) caracterizan a este tipo de innovación en este sector como “enraizada en procesos” (*process-embedded innovation*).

¹¹³ Esta es una diferencia mayor, dado que reestablecen parcialmente la división social del trabajo en este sector, que en las CGV tiende a entrelazarse con la división técnica del trabajo (Smichowski et al., 2020), dada la planificación y relación de dominación subsistémica del capital potenciado sobre los capitales simples integrados en sus subsistemas, donde a pesar de la existencia formal de intercambio mercantil, las condiciones -control de calidad, insumos y proveedores requeridos, tiempos de entrega, entre otros- son dictadas en forma unívoca por la empresa dominante.

adopción tecnológica mediante imitación, que denominamos en forma abreviada “de imitación”, y tiene, a grandes rasgos, la particularidad de requerir -*vis a vis* la adopción- un mayor grado de autonomía técnica en caso de tratarse de estrategias de imitación temprana u oportuna¹¹⁴, rasgo acentuado en el caso de la imitación creativa de biosimilares (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b), además de disputar la apropiación de beneficios extraordinarios por parte de los subsistemas dominados por el capital tecnológicamente potenciado, como recién señalamos en el caso de los biosimilares. Y cabe aclarar que esto es una distinción analítica, ya que en la práctica hay tanto empresas de biosimilares que funcionan en forma independiente, como otras que forman parte de grupos empresarios que tienen otras divisiones de negocios insertas en los subsistemas de la GEBF -o sea que hay relaciones de cooperación y competencia-, y algunas que tienen una división de biosimilares y al mismo tiempo, para aprovechar la capacidad instalada en bioproceso, también operan como CMO -sea de otras empresas de biosimilares o incluso de las grandes biofarmacéuticas innovadoras-¹¹⁵. Aún más, en una tendencia más reciente en el tiempo, las propias GEBF han incursionado decididamente en la producción de biosimilares, tanto a partir de desarrollos internos como de adquisiciones, fusiones y alianzas con empresas de biosimilares¹¹⁶.

A su vez, para comprender la formación del segmento de biosimilares como espacio de potenciación tecnológica parcial del capital -a través de capitales tipo II de avanzada-, es de suma relevancia el aporte de la literatura neo-schumpeteriana sobre paradigmas tecnológicos, y en particular de sus ciclos de vida. Como fuera desarrollado anteriormente, en el sector biotecnológico se dieron sucesivas oleadas tecnológicas, con diferentes generaciones de productos asociados, que fueron recreando las condiciones de acceso al mercado para imitadores o adoptadores tempranos. Dado el largo período de instalación del paradigma biotecnológico, asociado aún a rasgos pre-paradigmáticos, las barreras a la entrada no están asociadas tanto a elevados requerimientos de inversión inicial¹¹⁷, sino al acceso a un sistema de innovación que alcance umbrales mínimos en infraestructura de CyT, incluyendo la formación de recursos humanos en disciplinas afines a la MBS, ciertos umbrales mínimos de experiencia en bioprocesos, y la capacidad de lidiar con los cambiantes y crecientes umbrales regulatorios (Lavarello et al., 2017; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a). Esto permitió la emergencia de un espacio estructural que fue ocupado tanto por capitales de origen en países desarrollados como otros en países emergentes¹¹⁸ que alcanzaban los umbrales recién mencionados, como

¹¹⁴ Esta distinción de la imitación temprana o creativa como forma particular de la adopción oportuna de tecnología implica refinar o extender el marco conceptual presentado por Levin (1997).

¹¹⁵ Ejemplo, el caso de la empresa de origen coreano Samsung Biologics, una de las mayores CMO biotecnológicas del mundo, que cuenta con su división de biosimilares, Samsung Bioepis, una de las líderes en este segmento en Estados Unidos.

¹¹⁶ Como la agresiva entrada de la GEBF Pfizer al mercado de biosimilares en EEUU y Europa, y otras GEBF como Novartis y su división de genéricos y biosimilares Sandoz, y la EEB innovadora y pionera Amgen, con creciente participación en el mercado de biosimilares.

¹¹⁷ Los elevados umbrales de inversión mínima eficiente son una de las características de los estadios más maduros en el ciclo de vida de las tecnologías. Esto lo podemos observar en el sector farmacéutico tradicional, donde la producción mundial de IFAs de síntesis química se deslocalizó hacia China y la India, que funcionan como proveedores globales para formuladores de medicamentos químicos en distintas partes del mundo.

¹¹⁸ Según Lavarello et al. (2018a) en el año 2014 el 6% de las ventas totales de medicamentos biotecnológicos correspondían a empresas imitadoras de países desarrollados, y el 12% a imitadoras de países emergentes.

los casos de empresas de la India, Corea del Sur, China y algunos -pocos- países de Latinoamérica como Argentina (Sztulwark et al., 2018; Lavarello & Gutman, 2018a; Bianchi & Torres Freire, 2018)¹¹⁹. Sin embargo se trata de umbrales móviles, donde la maduración de algunas trayectorias tecnológica, como la producción de proteínas recombinante de primera y segunda generación presentan hoy en día umbrales de inversión mínima significativamente más elevados que al comienzo de la difusión del paradigma biotecnológico, no solo por una cuestión de escala del bioproceso, sino por la conjunción de crecientes requisitos regulatorios -incluyendo estudios clínicos- para biosimilares de segunda generación, con el acortamiento del ciclo del producto de cada molécula particular (Lavarello & Gutman, 2018a).

Entonces, para sostenerse como capitales parcialmente potenciados las empresas de biosimilares deben lograr imitar tempranamente las sucesivas oleadas de productos que lanzan las GEBF, lo que requiere un esfuerzo innovativo considerable¹²⁰. De hecho, para lograrlo articulan circuitos de aprendizajes, análogos a los circuitos de innovación (Levin, 1977), en torno a proyectos imitativos -donde externalizan algunas etapas, o a través de adquisiciones centralizan *start-ups* innovadoras-, e incluso establecen vínculos duraderos con instituciones de

¹¹⁹ En Latinoamérica y el Caribe, los países que primero se insertaron en el mercado de los biosimilares fueron Argentina y Cuba, que lo hicieron en forma muy temprana a nivel mundial, desde fines de los años 1980 y 1990, y son hasta la actualidad los que más han desarrollado la cadena de producción de proteínas recombinantes, tanto de primera como de segunda generación, con actores en todas las etapas, desde el desarrollo de líneas celulares, producción a escala piloto e industrial de IFAs biotecnológicos bajo BPM y la formulación final y llenado (Albizu-Campos Espiñeira & Perez Villanueva, 2023; Bercovich & Katz, 1990; Gutman & Lavarello, 2010). Desde la década de 2010 se incorpora Brasil como un jugador industrial importante en la región -ya lo era vacunas, pero no en terapéuticos recombinantes-, a partir de un conjunto de políticas públicas que impulsaron el desarrollo de capacidades en biotecnología moderna en salud, y específicamente en transferencia de tecnología desde el exterior para producción local de biosimilares. Aquí se destacaron las "Alianzas para el Desarrollo Productivo" (PDP según la sigla en portugués) entre organizaciones públicas y empresas privadas de capital nacional o extranjero, donde el uso del poder de compra público -gracias al Sistema Único de Salud- fue un factor clave (Bianchi & Torres Freire, 2018; Gomes et al., 2016; Scheinberg et al., 2018). Gracias a esto unas cinco empresas se dedicaron al lanzamiento de biosimilares y realizaron una gran inversión en capacidad de manufactura, tanto de formulación final como de IFA. Sin embargo, y a diferencia de los casos de Argentina y Cuba, este modelo de transferencia, por lo menos en su primer década de existencia, tuvo como principal resultado la producción efectiva solo de las etapas de acondicionamiento y formulación final, o bien el registro regulatorio, donde las firmas privadas -y algunas públicas- se insertaron en los subsistemas de acumulación las GEBF y de algunas multinacionales de biosimilares como CMO de formulación y comercialización para el mercado interno brasilero. Solo en algunos caso muy puntuales la transferencia de tecnología incluyó la producción del IFA biotecnológico, como fue en el caso de transferencia desde la filial argentina de Mabxience (grupo Insud) al laboratorio brasileño Libbs para la producción de Rituximab (Pharmabiz, 2019; PMFarma, 2019). Así, las políticas públicas permitieron dar un primer paso en la construcción de capacidades para el desarrollo y producción de biosimilares en Brasil, existiendo un gran potencial en caso de que lograra alinearse la política regulatoria, que en el caso de los biosimilares ha generado altas barreras a la entrada a partir de la exigencia de estudios clínicos comparativos de eficacia y seguridad (Scheinberg et al., 2018).

¹²⁰ A diferencia de otras tecnologías en las que es posible imitar el diseño original sin esfuerzos de desarrollo de producto, en el caso de la farmabiotecnología, la imitación requiere más que la simple copia de la droga original. Incluso, la denominada "imitación creativa" requiere de trayectorias que se apoyan en el conocimiento de frontera existente a nivel mundial para desarrollar nuevos atributos de producto o de proceso, a diferencia de la imitación "duplicativa" que se apoya sólo en los aprendizajes de experiencia productiva "*learnig-by-doing*". Igualmente hay que señalar que los aprendizajes tecnológicos en bioproceso, en forma complementaria a las capacidades en investigación, resultan clave como soporte para una estrategia imitativa creativa (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b).

CyT, lo que remite a la idea de redes de innovación (Ernst, 2009; Liu et al., 2013; Rikap & Lundvall, 2020) -muchas veces a nivel nacional, aunque no únicamente-. Hay apropiación de los resultados comerciales del conocimiento por parte de los grupos líderes de biosimilares, que se llevan la mayor parte de las ganancias extraordinarias asociadas a los desarrollos imitativos de los cuales participan varios otros agentes públicos y privados (Lavarello & Gutman, 2018a).

En tanto, a medida que las patentes de los biofármacos van cayendo las GEBF intentan, por un lado, extender el tiempo de exclusividad mediante mejoras incrementales del tipo “*me too*”¹²¹, y por otro lado establecen diversas barreras móviles a la entrada de las empresas de biosimilares, presionando por el incremento de los umbrales regulatorios según las distintas generaciones de biomedicamentos¹²². Las capacidades de lidiar e incidir en las exigencias de aprobación son centrales como forma de las empresas tipo III de mantener a raya a las empresas de biosimilares, que luchan por establecerse como empresas tipo II con cierto grado de potenciación. Otra alternativa, de creciente importancia como fuera mencionado, es la incursión de las mismas innovadoras en el mercado de biosimilares, aprovechando las capacidades adquiridas en bioproceso y la red de activos complementarios como el canal de comercialización, capacidades regulatorias y ventajas financieras. Así, las ganancias de productividad por mejoras de bioprocesos, sea obteniendo economías de escala o de alcance, juegan un rol importante en la competencia en el mercado de biosimilares. Aquí “se reproduce en el capital diferenciado simple la estructura del capital potenciado” (Levin, 1997, 2004), tanto a través tanto de la adopción e imitación temprana de las nuevas moléculas, como de las mejoras y adaptaciones de bioprocesamiento.

En síntesis, el segmento de biosimilares conforma un espacio estructural, limitado y transitorio, de potenciación parcial para aquellos capitales que logren imitar en forma temprana las biomoléculas innovadoras, espacio asociado a los rasgos aún pre-paradigmáticos que muestra la biotecnología, con un prologando período de instalación donde no se terminan de consolidar heurísticas de I+D, productivas y regulatorias, lo que puede ser aprovechado por capitales que tengan acceso (apropien) a sistemas de innovación que cuenten con ciertos umbrales de infraestructura de CyT y experiencia en bioproceso.

4.5. A modo de síntesis: esquema del capital tecnológicamente diferenciado en el sector biofarmacéutico atravesado por elementos pre-paradigmáticos de la biotecnología.

Este capítulo realizó una reconstrucción de la conformación de la industria biofarmacéutica mundial a partir de antecedentes bibliográficos y de relevamiento propios, que estudiaron tanto la emergencia de la trayectoria biotecnológica, su impacto en la industria farmacéutica dominada hasta ese entonces por el paradigma químico tradicional, y la reconfiguración resultante tanto en términos de convergencia tecnológica donde el rasgo sobresaliente es el

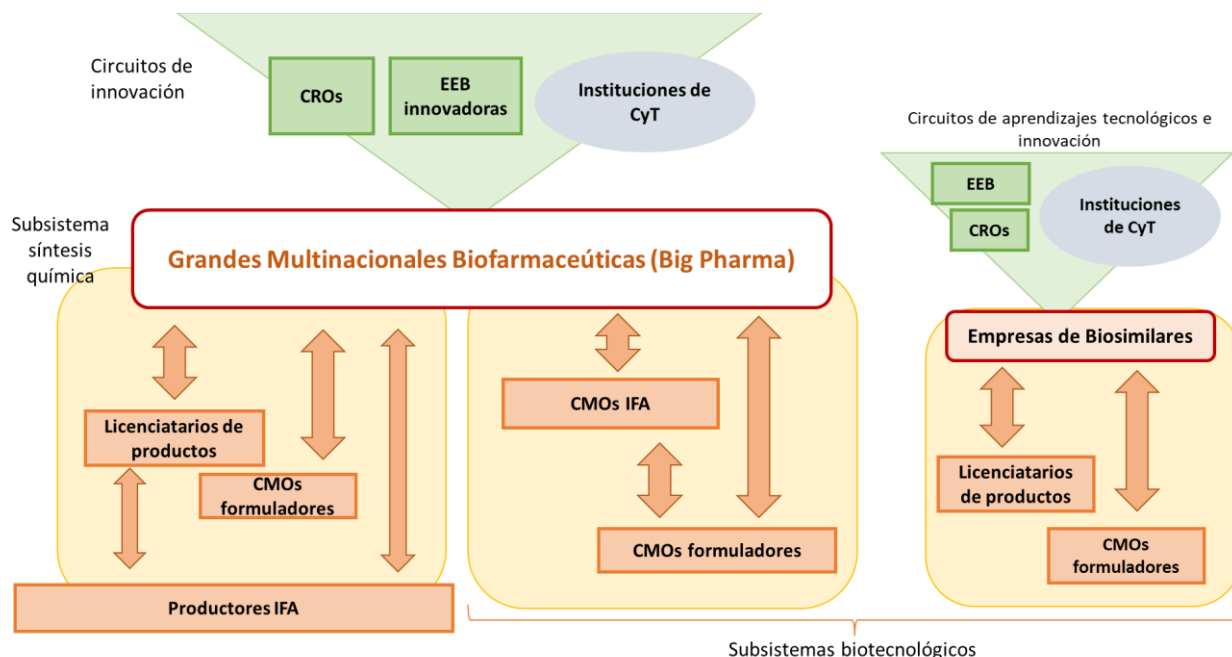
¹²¹ Los denominados medicamentos “*me too*” o “*follow-on*” son nuevas versiones de una droga con modificaciones menores como por ejemplo modo de administración, excipientes, nuevas indicaciones en áreas terapéuticas donde ya existen alternativas, entre otras. Estas innovaciones incrementales permiten prolongar la protección comercial legal de los medicamentos originales.

¹²² Como quedó en claro en varios estudios sobre los crecientes requisitos para la aprobación de medicamentos biotecnológicos según se trate de moléculas de ADN recombinante de primera generación o de moléculas recombinantes de segunda generación, como el caso de los anticuerpos monoclonales (Levis, 2014; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b; Lavarello et al., 2017).

renovado carácter pre-paradigmático ante la permanente expansión y complejización de la base de conocimientos, como su expresión en términos de la organización industrial del sector y reconfiguración del oligopolio mundial donde los grupos de origen farmo-químico lograron retener su posición dominante, diversificándose hacia la biotecnología, y solo algunas pocas empresas especializadas en biotecnología lograron transformarse en nuevos incumbentes del oligopolio.

Es a partir de lo anterior que se pudo dar el otro paso, estudiar la forma concreta que adopta el proceso de diferenciación tecnológica del capital en la industria biotecnológica. Se llega entonces a un esquema como el presentado en el diagrama 4.1., que tiene en el centro a las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) como capitales potenciados a partir del lanzamiento permanente de medicamentos y terapias innovadoras, innovaciones que se gestan a partir del trabajo de las empresas especializadas en biotecnología (EEB), que funcionan como empresas tipo IV de capital tecnológico, y de las investigaciones desarrolladas en las instituciones de CyT financiadas mayormente por fondos públicos. El trabajo de estas EEB e instituciones de CyT es integrado en los circuitos de innovación y redes de conocimientos articulados por las GEBF, o en algunos casos adopta un formato relativamente autónomo, pero que igualmente deriva en el control por parte de las GEBF a partir de su capacidad exclusiva de realizar los desarrollos biotecnológicos como innovaciones en el mercado en forma sistemática.

Diagrama 4.5.1. Esquema del capital tecnológicamente diferenciados en la industria biofarmacéutica.



Fuente: elaboración propia.

A partir del lanzamiento de medicamentos innovadores al mercado farmacéutico, el plano de la reproducción mercantil se organiza con las GEBF planificando subsistemas de acumulación donde se insertan en forma subordinadas empresas farmacéuticas sin capacidad de innovaciones de mayores, a partir de licencias de comercialización y también de producción en mercados periféricos, o bien como empresas de manufactura por contrato (CMO) o de servicios especializados como en el caso de las CRO. Pero también en el polo del capital reducido hay un amplio segmento de empresas que compiten a partir de la imitación, una vez que vencieron las patentes de los medicamentos innovadores -o antes, allí donde el marco regulatorio lo permitiera-, lo que en el caso de los medicamentos biotecnológicos dio lugar al segmento de los biosimilares. Allí, las empresas que logran imitar en forma temprana las biomoléculas que lanzan las GEBF funcionan como capitales tipo II de avanzada, es decir como capitales parcialmente potenciados, con cierto grado de autonomía técnica -que las diferencia de otros tipos de adoptadores oportunos- que posibilita la imitación creativa. Para esto centralizan el trabajo de EEB e instituciones de CyT en circuitos y redes de aprendizajes e innovación, mientras que en el plano de la reproducción pueden llegar a lograr cierta dominación subsistémica sobre CMO formuladoras y licenciatarios de productos.

Las características estilizadas principales de las empresas de capital tecnológico, tecnológicamente potenciado, y parcialmente potenciado que integran la industria biofarmacéutica se presentan en el cuadro 4.5, que debe entenderse como la resultante, en un período dado, de un proceso que involucra el desenvolvimiento del paradigma biotecnológico en el marco del proceso de diferenciación tecnológica del capital, que va reconfigurando la estructura industrial sectorial. Es a partir de este esquema general -que a su vez es una forma concreta que adopta el proceso general de diferenciación tecnológica del capital-, que se intentará comprender la forma de inserción de la industria biofarmacéutica argentina en los

próximos capítulos. Y, sobre todo, se indagará en las determinaciones territoriales o locales involucradas en este proceso general.

Cuadro 4.5.1. Tipología capital diferenciado en biofarma.

Tipo de capital	Capital tecnológicamente potenciado		Capital Tecnológico	Capital reducido de avanzada	
	Grandes Farma Diversificadas (1)	EEB (2)	EEB	Adoptadores oportunos	Imitadores tempranos
Tipo de productos principales	Innovadores	Innovadores	Innovadores (sin llegada autónoma al mercado)	Licenciatarios de (1) y (2); CMO y CRO de (1) y (2)	Imitadores creativos (biosimilares)
I+D	Externa (control de circuitos y redes) e interna	Mayormente interna, control de redes	Interna, articulada en redes	Mayormente externa o "incorporada en equipos"	Interna y externa (en redes o contrato)
Manufactura	Externa e interna	Interna	(lotes piloto) Interna y externa	Interna (CMO), externa (licenciatarios comerciales)	Mayormente interna (principalmente IFA)
Amplitud base de conocimientos	Diversificada	Mayor coherencia y riesgo de lock-in	Muy especializada	Diversificada	Especializada / Diversificada
Posición en redes de conocimiento	Programa y centraliza	Programa y centraliza	Autónoma en fases iniciales, comandada por 1 y 2 en fases avanzadas	Ausente	Programa y centraliza
Posición en subsistemas	Comanda	Comanda	Ausente; complemento específico (CRO)	Subordinado; complementario	Ausente / comanda / subordinado
Activos complementarios clave	Comercialización ; capacidad regulatoria	Capacidad regulatoria; manufactura	Carecen	Comercialización / manufactura	Manufactura /regulatoria
Capacidad financiera	Muy altos recursos propios; muy alto acceso a crédito	Altos recursos propios; alto acceso a crédito	Mercado de capitales, capital de riesgo	Medios recursos propios	Medios recursos propios; acceso a crédito público

Fuente: elaboración propia.

Capítulo 5. La industria biofarmacéutica en la Argentina.

5.1. Introducción.

El capítulo anterior definió el espacio de acumulación potenciada para el capital tecnológico que representa la industria biofarmacéutica, y en ese marco la ventana de oportunidad móvil - limitada y transitoria- en el desarrollo de biosimilares para empresas con origen en países periféricos semi-industrializados, a partir de los rasgos pre-paradigmáticos de la biotecnología que señala parte de la literatura. Este capítulo busca describir cómo se expresa ese proceso en la Argentina, de manera de avanzar en la definición de las condiciones de contexto del objeto de estudio de esta Tesis, la relación entre las estrategias empresariales y los entramados locales en torno a la biotecnología. Dicho de otra manera busca responder el interrogante de cómo se articulan en un espacio nacional periférico semi-industrializado las tendencias del mercado mundial biofarmacéutico, y en particular, cómo lo hacen las formas dominantes que adopta el proceso de diferenciación tecnológica del capital y el desenvolvimiento de la trayectoria tecnológica de la biotecnología moderna, con las características idiosincráticas del espacio nacional argentino, con su trayectoria en la industria farmacéutica con importante presencia de grupos empresariales nacionales, su dinámica política e institucional que dan lugar a una particular trayectoria del marco regulatorio, las cambiantes políticas industriales, las características específicas de su sistema CyT y su relación con la biotecnología en salud humana.

Las secciones segunda y tercera de este Capítulo realizan una reconstrucción de la trayectoria del sector biofarmacéutico en el país, principalmente en base a antecedentes bibliográfico, proponiendo una periodización en dos grandes etapas asociada a la configuración cambiante de umbrales mínimos para imitadores tempranos. La primera etapa corresponde al surgimiento del sector en el país y la inserción de un grupo muy reducido de empresas como imitadoras tempranas de las primeras moléculas recombinantes, en un período caracterizado por elevados umbrales de acceso a infraestructura de CyT, pero con requisitos regulatorios y de derechos propiedad intelectual relativamente afrontables para empresas locales. En cambio, la sección 3 aborda una segunda etapa donde confluyen la llegada de una nueva generación de productos biofarmacéuticos, umbrales de conocimiento estabilizados y muy crecientes umbrales mínimos de capacidad regulatoria, tanto por novedades en el régimen de DPI como por los cambiantes y en general crecientes requerimientos de aprobación regulatoria para los biosimilares.

Como punto de llegada de esta descripción del sector biofarmacéutico nacional, la sección 4 describe la composición actual del sector, retomando una clasificación de empresas biotecnológicas desarrollada en Gutman y Lavarello (2014a) y Lavarello et al. (2018), que fue actualizada para el presente trabajo¹²³. Esto permite establecer una tipología de empresas biotecnológicas en salud humana, observar cuáles son los segmentos de mercado a los que se orientan y cuáles son sus capacidades principales en la cadena productiva del sector.

Para completar el panorama sectorial, la sección 5 se ocupa de la identificación que hizo la literatura de las principales trayectorias tecno-productivas biofarmacéuticas en el país y sus estrategias empresariales asociadas. Esto es clave para el objeto de este trabajo, porque permite

¹²³ Esto implicó una actualización del padrón de empresas de biotecnología en salud humana del CEUR-CONICET en el marco del proyecto PUE "Tecnologías transversales, actividades difusoras de conocimiento y políticas de desarrollo en el territorio: biotecnología, TIC y Metalmeccánica".

identificar entre dichas trayectorias aquellas guiadas por la imitación temprana, es decir el grupo acotado de capitales que intentaron explotar las condiciones de diferenciación parcial autónoma con respecto a las GEBF que brinda la biotecnología, lo que nos brinda el criterio de selección principal de los casos de estudio que se abordan la Parte III de la Tesis. Directamente relacionado a esto, la última sección de este capítulo busca definir cuáles son las áreas geográficas principales para el estudio de los entramados biotecnológicos a partir de la geolocalización de las empresas integrantes de proyectos de I+D en biofarma con financiamiento público¹²⁴, e identificar allí las firmas involucradas en tramas de proyectos biotecnológicos liderados por grupos (al menos inicialmente) nacionales. Realizado esto, se cierra el capítulo avanzando en la selección de los casos de estudios de la siguiente parte la Tesis.

5.2. Surgimiento del sector biofarmacéutico en la Argentina.

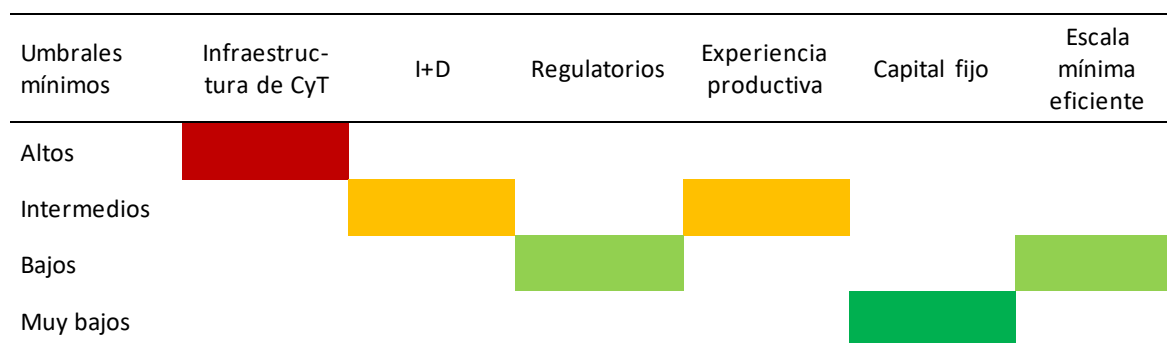
La literatura señala la inserción temprana de un conjunto acotado de empresas en la industria biofarmacéutica argentina a partir de la imitación de moléculas recombinantes de primera generación con muy pocos años de diferencia con los lanzamientos originales en países desarrollados -principalmente EEUU-, en las décadas de 1980 y 1990 (Bercovich & Katz, 1990; Bisang et al., 2006; Gutman & Lavarello, 2010; Lavarello & Gutman, 2018a). Esta etapa coincidió con la etapa emergente del paradigma biotecnológico, que tuvo sus inicios a fines de la década de 1970, tal como fuera desarrollado en el capítulo 4. En términos de barreras a la entrada para estrategias imitativas, esto implicó umbrales relativamente muy bajos de inversión inicial en capital fijo -dado que no se requerían fermentadores industriales de gran tamaño¹²⁵-, a lo que se sumaba la ausencia de un marco regulatorio aprobatorio específico para moléculas de origen biológico y un esquema de derechos de propiedad intelectual, anterior al ADPIC¹²⁶, que no permitía el patentamiento de productos farmacéuticos -aunque sí de procesos-, conformando umbrales regulatorios bajos en comparación con los que vendrían en el futuro. En tanto, las mayores barreras estaban asociadas al acceso a una importante infraestructura de ciencia y tecnología vinculada a disciplinas de la emergente MBS, con disponibilidad de recursos humanos formados en estas disciplinas, y también de un mínimo de experiencia productiva en bioprocesos. El diagrama 5.2.1. resume la configuración de umbrales mínimos para imitadores tempranos que define esta primera etapa en la trayectoria del sector en la Argentina.

¹²⁴ Aquí la fuente principal son los datos de registro del Sistema de Información de Ciencia y Tecnología Argentino (SICyTAR).

¹²⁵ Asociado a que se requerían unos pocos miligramos de proteína purificada por dosis en la mayoría de los tratamientos basados en moléculas recombinantes de primera generación.

¹²⁶ El acuerdo sobre "Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio" (ADPIC) fue suscripto en la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) en 1994.

Diagrama 5.2.1. Umbrales mínimos para entrada de imitadores tempranos en Etapa emergente: 1980-1990.



Fuente: elaboración propia en base a Gutman y Lavarello (2010, 2014), Bercovich y Katz (1990).

Precisamente, el sistema de CyT argentino poseía una marcada inclinación hacia la bioquímica, la medicina, la química y la biología, mientras que también existían experiencias de producción de biológicos extractivos en laboratorios privados y públicos, y había una fuerte presencia de empresas farmacéuticas nacionales de base química con experiencia en desarrollos imitativos, producción y comercialización. Lo anterior permitió el surgimiento pionero en América Latina de una empresa especializada en biotecnología (EEB), desprendimiento de un grupo farmacéutico nacional, que en la década de 1980 se embarcó en la I+D para imitación temprana de proteínas recombinantes de primera generación, logrando sus primeras aprobaciones comerciales desde fines de los años '80 y principios de los '90, marcando un hito en la industria a nivel nacional y latinoamericano. Esta experiencia pionera sirvió como espacio de formación para un conjunto de biotecnólogos que en los años posteriores participaron de otras experiencias de generación de EEB. Esto llevó a que en la segunda mitad de los '90 se consolidara un conjunto acotado de EEB, respaldadas por grupos farmacéuticos nacionales, que desarrolló y lanzó al mercado varias moléculas biosimilares de primera generación como eritropoyetina, interferones, interleukina, somatotropina, entre otras (Lavarello & Gutman, 2018a; Lavarello, Gutman, Díaz, et al., 2018).

Un rasgo sobresaliente de esta primera etapa en la industria biofarmacéutica argentina es el muy elevado grado de integración vertical, tanto de las diferentes etapas de la I+D -incluyendo el desarrollo del clon-, como en la etapa (re)productiva con producción internalizada del IFA y de la formulación final. Esto estuvo relacionado a que en ese período aún inicial del paradigma biotecnológicos era muy limitada la oferta de servicios tecnológicos especializados en biotecnología en Argentina, lo que forzaba a las empresas a encarar desarrollos internos, dado también el alto costo de importar estos servicios o productos del exterior¹²⁷ (Bercovich & Katz, 1990; Gutman & Lavarello, 2010). La otra característica que se vislumbra en esos años es el comienzo de la actividad exportadora, en especial de IFA de biosimilares, lo que se consolidará a partir de principios de los 2000 y, como veremos más adelante, dará forma al patrón de inserción externa sectorial argentino (Lavarello et al., 2017).

Es importante señalar que en la Argentina el esquema de financiamiento para las emergentes EEB era muy distinto al que prevalecía en los EEUU, país líder en el nuevo sector, dada la ausencia

¹²⁷ Sobre todo de EEUU, donde en la década de 1980 habían comenzado a proliferar EEB especializadas en brindar servicios de este tipo.

de un mercado de capitales relevante y articulado con el financiamiento a desarrollos de base tecnológica. En cambio, las nacientes EEB recurrieron a dos fuentes principales de financiamiento: por un lado créditos y subsidios del sector público, algo que comienza en los años '80 pero alcanza mayor volumen y se vuelve sistemático en los '90 a partir de la creación de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT), a través de instrumentos de carácter "horizontal", y por otro lado a partir del financiamiento de los grupo farmacéuticos nacionales de origen químico, como fuera el caso de Sidus, Roemmers y Cassará (Gutman & Lavarello, 2018). Visto desde el marco de la diferenciación del capital, esto implicó una etapa signada por la exploración por parte de un conjunto muy acotado de capitales reducidos de origen farmo-químico, de la oportunidad de ganancias extraordinarias a partir de la imitación muy temprana, articulando circuitos de I+D y aprendizaje donde integraron y centralizaron el trabajo de institutos públicos de CyT. El resultado del trabajo en dichos circuitos, la mencionada capacidad de imitación temprana y creativa, generaba las condiciones de trabajo diferenciadoras para estos grupos farmacéuticos nacionales que eran potencialmente -y solo potencialmente- una fuente de acumulación extraordinaria compatible con la de capitales tipo II de avanzada.

Todo esto se daba a la par que acontecían profundos cambios en el sector farmacéutico argentino en general, donde se observa un importante crecimiento de la participación de los laboratorios privados nacionales hasta la década de los '80, mientras que en los '90 ganan peso las multinacionales, principalmente recurriendo a la importación de principios activos e incluso de medicamentos terminados, así como los grandes laboratorios nacionales, que también externalizan la etapa de producción de principios activos de síntesis química en medio de una reestructuración global de la industria farmacéutica, con concentración de la producción mundial de IFA en India y China. El escenario vuelve a cambiar a principios de los 2000, ya con plena vigencia del nuevo marco patentario ADPIC, y luego de la fuerte depreciación de la moneda en el año 2002 y la sanción de la ley de prescripción por nombre genérico de medicamentos en el 2003, cambios que favorecieron la producción local por parte de laboratorios farmacéuticos tanto grandes como pequeños y medianos (Bonofiglio & Ginsberg, 2010).

5.3. Segunda etapa del sector en el país: nuevos productos y cambios en los umbrales regulatorios.

En los años 2000 se producen cambios relevantes en el marco normativo de la industria biofarmacéutica Argentina. Por un lado, como fuera mencionado, a partir del año 2000 entra en vigencia una nueva ley de patentes que cumple con los lineamientos del ADPIC, aunque de una forma "minimalista" dado el margen de acción que este tipo de acuerdos da a cada país y la presión ejercida por las grandes empresas farmoquímicas nacionales (Shadlen, 2017). En términos de DPI, el cambio más importante para el sector biotecnológico -y para el farmacéutico en general- es la posibilidad, antes negada, de patentar medicamentos y especialidades medicinales. Sin embargo, haciendo uso del mencionado margen de maniobra, el gobierno argentino sancionó en 2012 y 2013 un conjunto de normas sobre el patentamiento de medicamentos que exigen un alto grado de altura inventiva, impidiendo patentamientos sobre formulaciones, formas de presentación y nuevas indicaciones de medicamentos ya existentes. Mecanismos que están entre los que utilizan la GEBF para extender la vida útil de sus patentes, es decir del monopolio legal de sus productos (Gutman & Lavarello, 2018). En paralelo, entre

2006 y 2012 la ANMAT estableció un conjunto de disposiciones sobre los requisitos para la aprobación de medicamentos biológicos, biotecnológicos y biosimilares. En general siguió los lineamientos de la OMS y la EMA¹²⁸ sobre la aprobación de biosimilares, con un enfoque caso por caso, donde en las moléculas con mayores antecedentes y estructura más simple se consideran suficientes las pruebas de caracterización analítica físico-químicas y biológicas, más algunos ensayos de farmacocinética y farmacodinámica, mientras que en el caso de moléculas más novedosas y complejas se requiere la realización de ensayos clínicos comparativos de eficacia y seguridad (Levis, 2014). En la práctica esto implicó un aumento gradual de los requerimientos regulatorios, lo que tuvo especial impacto en biomedicamentos de segunda generación como los anticuerpos monoclonales (AMC).

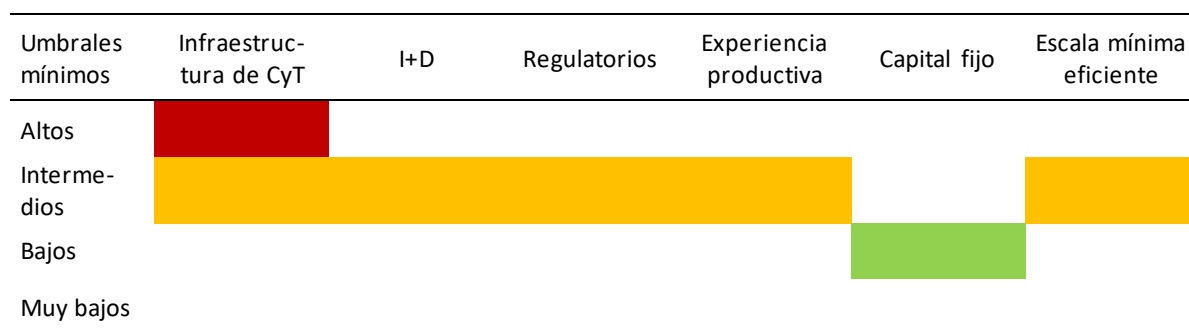
Estos cambios en la normativa del sector permiten apreciar como la presión de las empresas de capital tecnológicamente potenciado a nivel supranacional logró imponer un conjunto de normas claves, que alteran el régimen de apropiabilidad de manera de favorecer la realización de ganancias extraordinarias asociadas a los lanzamientos de productos biotecnológicos (y no solo, esto también incluye la síntesis química fina), cuyos casos más notorios son la posibilidad de patentar productos farmacéuticos y la exigencia de ensayos clínicos para la aprobación de biosimilares, construyendo de esta manera importantes barreras a la entrada de competidores, especialmente imitadores. Pero al mismo tiempo estos cambios muestran como esta tendencia enfrentó la resistencia de diversos actores a nivel del espacio nacional argentino -en lo que seguramente incidió la existencia de una industria nacional de envergadura-, lo que implicó una adopción diferencial de este marco normativo, ejerciendo ciertos grados de libertad que permitieron que sigan operando un conjunto de capitales centrados en la producción de biosimilares.

Así, se conforma una nueva etapa en términos de la configuración de umbrales mínimos para imitadores tempranos en biomedicamentos –ver diagrama 5.3.1.-, cuyas principales novedades son el aumento en los requisitos regulatorios, tanto por el nuevo marco de DPI como por la necesidad de realizar ensayos clínicos comparativos de eficacia y seguridad en el caso de biosimilares de moléculas de segunda generación, como se detalló más arriba. Además se dio un aumento en requerimientos de inversión en capital fijo, en especial en lo relativo al bioproceso de las moléculas de segunda generación¹²⁹, mayor umbral que sin embargo se encontraba aún al alcance de las empresas nacionales farmacéuticas nacionales medianas y grandes (Lavarello & Gutman, 2018a; Lavarello et al., 2017).

¹²⁸ Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés).

¹²⁹ Un factor de importancia es que las terapias en base a anticuerpos monoclonales requieren una mayor cantidad de miligramos de proteína por dosis que los caso de moléculas de primera generación.

Diagrama 5.3.1. Umbrales mínimos para entrada de imitadores tempranos en Etapa 2000 - 2010.



Fuente: elaboración propia en base a Lavarello y Gutman (2018), Lavarello et al. (2017).

Por otra parte, en los años 2000 y 2010 hubo una profundización y cambios en la política industrial referida al sector. Los instrumentos de mayor impacto directo fueron nuevamente, además de la prescripción de medicamento según nombre genérico, el otorgamiento de financiamiento subsidiado desde la ANPCyT, con instrumentos crecientemente focalizados a nivel sectorial, como el caso del FONARSEC, en un contexto de aumento en el financiamiento al sistema nacional de CyT. Esto apuntó al aumento del conjunto de oportunidades científicas y capacidades tecnológicas, posibilitando el surgimiento de una numerosa camada de nuevas empresas especializadas en biotecnología (NEB). También hubo casos donde la compra pública jugó un papel importante, como en el desarrollo de capacidades de formulación de vacunas antigripales. Así y todo, la literatura señala como una de las principales falencias del esquema de políticas la falta de coordinación entre los distintos instrumentos, lo que les restó efectividad (Gutman & Lavarello, 2018; Lavarello & Sarabia, 2015; Lavarello & Minervini, 2015). La falta de una instancia institucional jerarquizada que coordine los distintos ámbitos de política pública hacia el sector se asocia, a su vez, a la fragmentación del sistema de salud argentino que dificulta enormemente la administración de la compra gubernamental por más que sea el sector público el que financia o administra la mayor parte de las compras de medicamentos biotecnológicos (Lucero & Pita, 2013; Gutman, Lavarello, Pita, et al., 2021; Tobar et al., 2012).

Así las cosas, la potencia de la política pública queda asociada a la capacidad diferencial de los principales grupos empresariales que operan en la Argentina de coordinar y centralizar iniciativas en distintos ámbitos y niveles. Y en este aspecto fue un grupo internacionalizado el que más lo ha aprovechado en los últimos 10-15 años, mientras que muchas iniciativas públicas y privadas a las que se destinaron importantes recursos quedaron a mitad de camino y subutilizadas¹³⁰, o en el mejor de los casos con resultados muy dilatados en el tiempo en relación a las previsiones iniciales, lo que es un gran inconveniente frente al “blanco móvil” que es el mercado biofarmacéutico.

¹³⁰ Es el caso, por ejemplo, de la experiencia de la planta piloto del área de biotecnología industrial del INTI. La primera planta, asociada al escalado principalmente en biomedicamentos de primera generación, demoró su instalación y para cuando estuvo listo sus potenciales “clientes” principales ya habían adquirido internamente dichas capacidades, mientras que la segunda planta, un ambicioso proyecto que contemplaba el escalado para producción de anticuerpos monoclonales, quedó a mitad de camino, con buena parte del equipamiento adquirido y la obra civil ya ejecutada, pero sin habilitación final, generando una subutilización de recursos críticos para la industria nacional biofarmacéutica.

Entonces, fueron dos los ámbitos de política pública que más influenciaron al sector en los años 2000: por un lado el manejo del marco de regulatorio, si bien mucho más restrictivo que en el pasado, se caracterizó por un manejo estratégico defensivo en el caso de los DPI, mientras que en lo regulatorio-aprobatorio la ANMAT acompañó el desarrollo de los estratos con mayores capacidades tecnológicas de la industria local elevando gradualmente los estándares, forzado aprendizajes regulatorios de las empresas locales al mismo tiempo que mantenía una posición de referencia a nivel latinoamericano, lo que favorecía la inserción exportadora de la industria nacional (Gutman & Lavarello, 2018). Por el otro, la promoción de capacidades tecnológicas y oportunidades científicas permitió que al tiempo que la producción se concentraba en tres grupos empresarios¹³¹, también se diera un importante proceso de creación y entrada de nuevas empresas biotecnológicas nacionales, centradas casi en su totalidad en actividades de I+D. Según datos presentados en Lavarello et al. (2018b), mientras que en el año 2009 la industria biofarmacéutica estaba conformada por unas 25 empresas productoras de medicamentos, reactivos e insumos biotecnológicos, para el año 2015 operaban en el sector unas 60 empresas. Y los tres grandes grupos productores de IFA biosimilares, más otros laboratorios diversificados, recibieron financiación para sus principales proyectos de I+D de nuevos biosimilares.

En cuanto a la inserción en mercados internacionales, los datos de comercio evidencian un fuerte dinamismo de las exportaciones biofarmacéuticas, que se quintuplican en las dos primeras décadas de los 2000, pasando de menos de 50 millones de dólares corrientes a cerca de USD 250 millones -ver gráfico 5.3.2.1.-. Sin embargo, esto queda lejos de compensar el explosivo aumento de las importaciones en este rubro, que aceleran su tasa de crecimiento entre 2007 y 2015, años en los que llegan al mercado argentino las moléculas de segunda generación biotecnológica, tal como veremos a continuación, estabilizándose en torno a los USD 1.000 millones –ver gráfico 5.3.2.2.-.

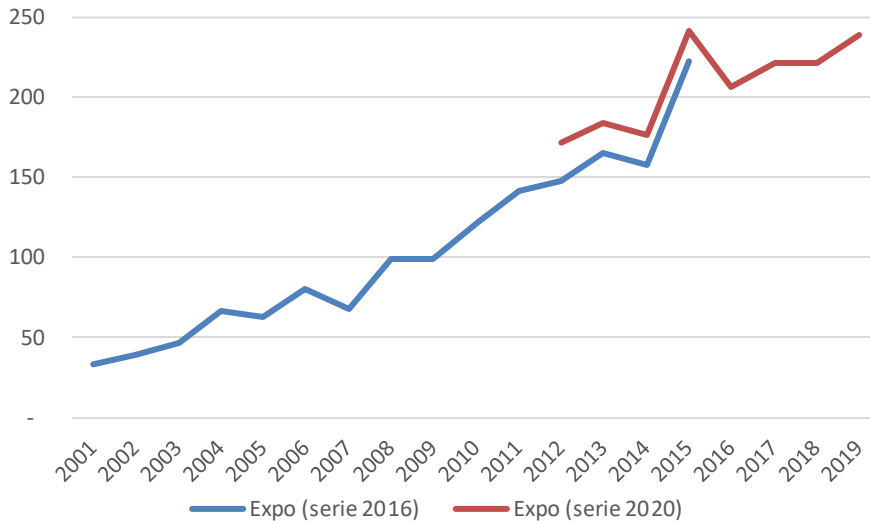
Los estudios del comercio exterior biofarmacéutico que realizaron una descomposición por generación de productos encuentran un patrón donde se observa que Argentina es superavitaria en el segmento de biológicos extractivos¹³², mientras que si bien existe un importante volumen de exportaciones de biosimilares de primera generación biotecnológica –como EPO recombinante-, este segmento resulta deficitario –ver gráfico 5.3.2.3.-, aunque con un claro potencial de sustitución de importaciones, mientras que el grueso del déficit se explica por las moléculas de segunda generación, en especial los anticuerpos monoclonales, donde los puntuales desarrollos nacionales se orientaron hacia el mercado interno más que a la exportación (Lavarello et al., 2017; Gutman, Lavarello, & Pita, 2021). Entonces, se consolida un patrón de inserción externa del sector biofarmacéutico argentino caracterizado por la exportación de IFA y medicamentos biotecnológicos de primera generación y biológicos extractivos, lo que no llega a compensar las importaciones, sobre todo a partir de la llegada al

¹³¹ Se consolidaron tres grupos empresarios principales: Biosidus, empresa especializada en biotecnología (EEB) que fue pionera a nivel regional en los '80, el grupo Amega Biotech¹³¹ que fusionó bajo su comando tres EEB en Santa Fe y Buenos Aires, y el Grupo Insud, a través de la adquisición de una EEB -sobre la que montaría la sede local de Mabxience- y una red de alianzas y participaciones en laboratorios y consorcios público-privados. Estas experiencias se abordarán con mayor detalle más adelante.

¹³² La dinámica del comercio exterior de biológicos extractivos se explica principalmente por las exportaciones del IFA de una hormona para tratamientos de infertilidad femenina, producida por un laboratorio nacional que en el año 2023 fue adquirido una empresa farmacéutica multinacional que era su principal cliente.

mercado de las moléculas de segunda generación, dando lugar a un déficit comercial crónico y creciente.

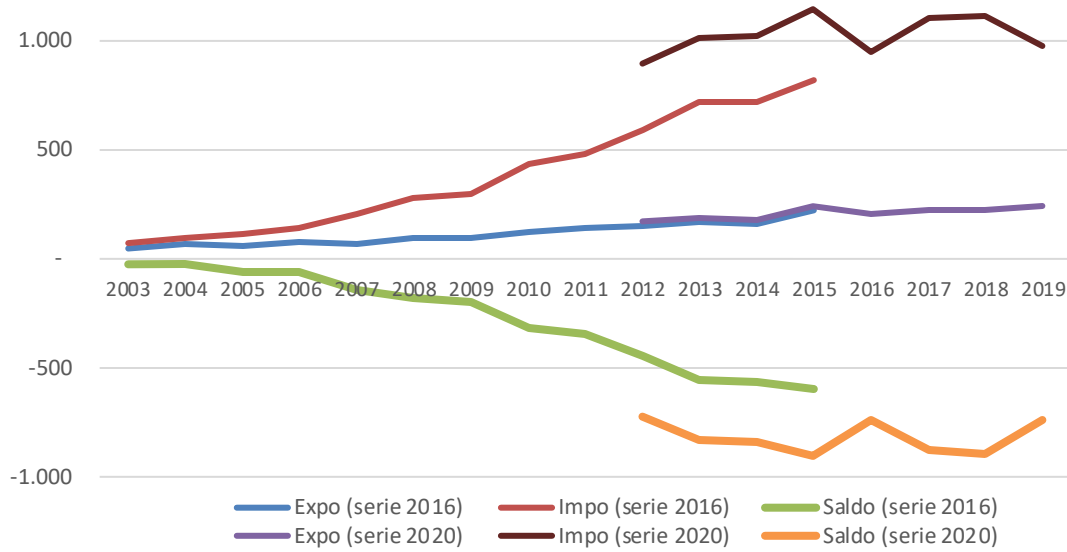
Gráfico 5.3.2.1. Exportaciones biofarmacéuticas desde Argentina. En millones de dólares FOB corrientes.



Nota: la serie 2016 se basa en datos de Aduana consultados en el año 2016, en base a una clasificación de posiciones aduaneras (PA) utilizada en Lavarello Goldstein y Pita (2017), mientras que la serie 2020 corresponde a una consulta de datos de Aduana en 2020, con una clasificación de PA modificada. La tendencia se mantiene en ambas series, pero en la serie 2020 el nivel es más elevado por la incorporación de PA que no estaban presentes en la consulta anterior.

Fuente: elaboración propia en base a datos de Aduana.

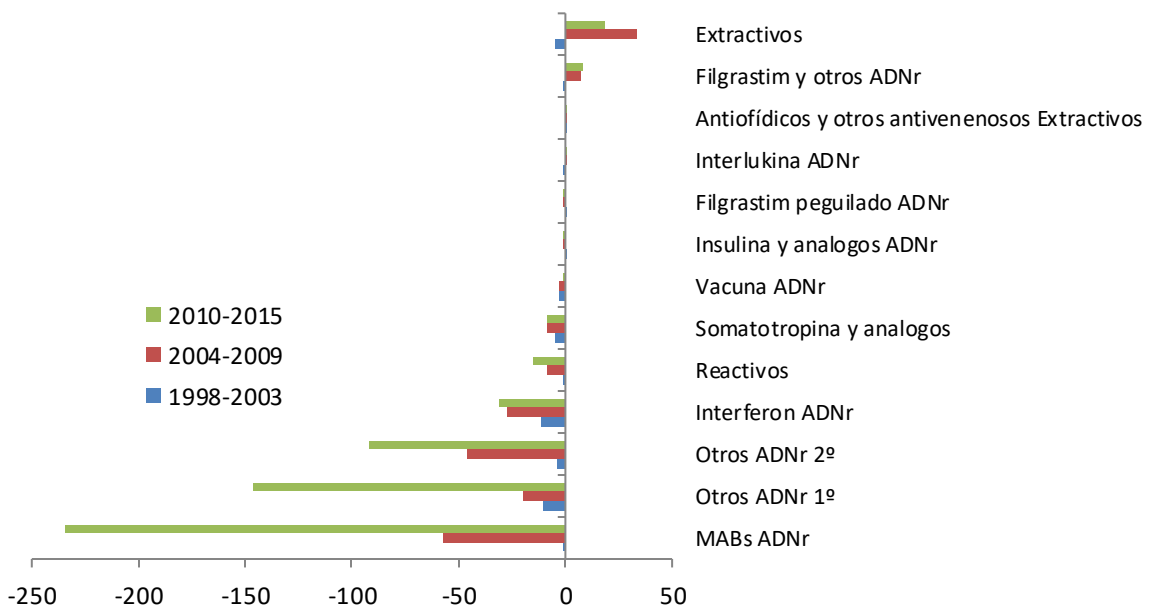
Gráfico 5.3.2.2. Balanza comercial biofarmacéutica de Argentina. En millones de dólares FOB corrientes.



Nota: la serie 2016 se basa en datos de Aduana consultados en el año 2016, en base una clasificación de posiciones aduaneras (PA) utilizada en Lavarello, Goldstein y Pita (2017), mientras que la serie 2020 corresponde a una consulta de datos de Aduana en 2020, con una clasificación de PA modificada. La tendencia se mantiene en ambas series, pero en la serie 2020 el nivel tanto de exportaciones como de importaciones es más elevado por la incorporación de PA que no estaban presentes en la consulta anterior.

Fuente: elaboración propia en base a datos de Aduana.

Gráfico 5.3.2.3. Saldo comercial promedio por grupo de productos. Millones de dólares corrientes.



Fuente: Lavarello, Goldstein y Pita (2017).

5.4. Composición actual de la industria biofarmacéutica.

Como resultado de la trayectoria sectorial descrita anteriormente, con el cambiante contexto de sucesión de generaciones de productos, una base empresaria farmacéutica previa con experiencia en biológicos extractivos y tradicionales, y la transformación del marco regulatorio a nivel internacional con adaptación diferencial a nivel nacional, más el conjunto de políticas industriales y tecnológicas, un conjunto de estudios -entre otros, Lavarello, Gutman, Díaz, et al., (2018), Gutman y Lavarello (2014)- avanzó en la identificación mediante encuestas de las empresas con capacidades en biotecnológica moderna aplicada al sector biofarmacéutico. Aquí se presenta un cuadro -el 5.4.1.- que actualiza la información que surge de los mencionados antecedentes, a partir del relevamiento propio de información pública sobre el sector, así como también de entrevistas realizadas en el marco de la presente y otras investigaciones. Con datos al año 2022, se caracteriza a 70 empresas con capacidades biotecnológicas en el sector salud, partiendo de una definición amplia de empresa biotecnológica que incluye a las que cuentan con capacidades de I+D, de analítica, de formulación final o, en algunos casos, de producción de los IFA. Este número es mayor que las 60 empresas identificadas en el año 2015 y las 25 correspondiente al 2009, a las cuales referimos en la sección anterior.

Cuadro 5.4.1. Argentina: Empresas con capacidades biotecnológicas, año 2022.

Tipología empresas	Cantidad empresas 2022	Tipología de productos			Actividades Biotecnológicas		
		Terapéuticos y vacunas	Diagnóstico in vitro	Otros	I+D	Producción IFA	Formulación Medicamentos
NEB	34	2	4	27	34	0	0
EEB	4	1	3	0	4	1	0
EFD	14	8	2	3	10	2	8
SGN	5	4	1	0	1	0	5
ETN	9	8	1	0	4	3	5
LP	4	4	1	1	3	0	3
Total	70	27	12	31	56	6	21

Notas: NEB: nueva empresa biotecnológica; EEB: empresa especializada biotecnológica; EFD: empresa farmacéutica diversificada; SGN: subsidiaria grupo nacional; ETN: empresa trasnacional; LP: laboratorio público.

Fuente: elaboración propia en base a padrón de empresas de Proyecto CEUR-FONCyT “Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en argentina”, PUE CEUR-Conicet “Tecnologías transversales, actividades difusoras de conocimiento y políticas de desarrollo en el territorio: biotecnología, TIC y Metalmecánica”, y Lavarello, Gutman, Díaz, et al., (2018).

Un número muy volátil de estas empresas (34 firmas) eran en 2022 nuevas empresas biotecnológicas (NEB), muchas de ellas desprendimientos de laboratorios farmacéuticos, universidades o institutos tecnológicos, con una alta rotación de entrada y salida, que en algunos casos pasan a estar controlados por grupos farmacéuticos diversificados de capital nacional. Se orientan sobre todo a la manufactura en pequeños lotes dirigidos a nichos de productos o hacia servicios con menores barreras a la entrada (kits de diagnóstico in-vitro, servicios de I+D, servicios de diagnóstico molecular).

En segundo lugar, se encuentran 19 empresas farmacéuticas, algunas de ellas subsidiarias de grupos farmacéuticos nacionales (SGN), que se han diversificado hacia la biotecnología, muchas

veces centradas en las fases finales de formulación, llenado y acondicionamiento final de terapéuticos y vacunas, con IFAs importados, y que realizan las actividades de aprobación regulatoria ante la ANMAT. Hasta el año 2015 también se encontraban en este segmento la empresa Mabxience del grupo INSUD, y Zelltek, Gema y PC-Gen del grupo Amega, empresas que avanzaron hacia la integración de la producción del IFA biotecnológico, con importantes inversiones desde mediados de la década de 2000, y que en años recientes fueron adquiridas por empresas multinacionales¹³³.

En tercer lugar, se observan los casos que subsisten de empresas especializadas en biotecnología (EEB) independientes. Su desarrollo se origina en los años 1980 e inicios de los 1990, entre las cuales se encontraban la empresa pionera Biosidus, y otras como PC-Gen -un desprendimiento del laboratorio Pablo Cassará- y el *spin-off* universitario Zelltek que posteriormente fueron adquiridas por Amega¹³⁴, con una alta integración en la producción de biosimilares de primera generación. En este grupo hay un pequeño conjunto de empresas especializadas en nichos de kits de diagnóstico *in-vitro* (DIV) entre las que se destaca el grupo Wiener.

Finalmente, tienen presencia en este segmento de la industria farmacéutica 14 subsidiarias de grandes empresas farmacéuticas extranjeras, las que en su mayoría realizan localmente actividades de caracterización analítica y de ensayos clínicos a fin de lograr la aprobación regulatoria. Solo dos de estas empresas (Pfizer y Novartis) llevan adelante actividades de formulación de vacunas a partir de su asociación con grupos locales, y solo en el caso de Sanofi Aventis habían avanzado en la producción local del IFA¹³⁵, en un esquema integrado de producción de vacunas recombinantes en el marco de la estrategia global de la empresa multinacional. A esto se incorporan en años recientes tres subsidiarias de grupos nacionales que se extranjerizaron a partir de procesos de adquisición y fusión, con producción de IFAs de primera y segunda generación¹³⁶.

5.5. Principales trayectorias empresariales en biosimilares y sus estrategias asociadas.

A partir de la caracterización realizada hasta este punto, es posible afirmar que a nivel general la base empresarial nacional respondió a la emergencia del paradigma biotecnológico, en una primera etapa, explorando y configurando un espacio de potenciación tecnológica parcial a partir de la imitación temprana y creativa de los productos biotecnológicos de primera generación, en momentos donde no se había consolidado un esquema regulatorio -tanto sanitario-aprobatorio como de DPI- que fuera prohibitivo para firmas de escala media como en Argentina, y poniendo en valor tanto las capacidades de CyT especialmente altas en disciplinas afines la MBS para un país de ingreso medio, como la experiencia productiva en bioprocesos precedente. Posteriormente, con los cambios regulatorio que elevaron considerablemente las

¹³³ En el caso de Amega Biotech, desde su constitución tuvo una importante participación de capitales extranjeros, y en 2016 se produce la salida del socio nacional -Roemmers-, quedando en manos de capitales alemanes. En el caso de Mabxience, tenía una estructura internacionalizada como parte del grupo de capitales nacionales Insud, hasta que en el año 2022 este grupo empresario vendió la mayoría del paquete accionario de Mabxience a la multinacional alemana Fresenius.

¹³⁴ Con la extranjerización de Amega Biotech, estas dos empresas, que originalmente fueron EEB, pasaron a clasificarse como subsidiarias de empresas extranjeras.

¹³⁵ A partir de la adquisición de los derechos de una tecnología desarrollada por un *joint-venture* entre una EEB local y una extranjera a fines de los años 1990.

¹³⁶ Los casos mencionados de Mabxience, y Gema y Zelltek.

barreras a la entrada, se observa una etapa de consolidación en moléculas de primera generación, con fuerte inserción exportadora, mientras que solo un conjunto muy acotado de grupos empresarios pudieron avanzar con estrategias imitativas de segunda generación de biomedicamentos. En esta segunda etapa también se despliega otra forma de respuesta de los grupos locales, asociándose con las GEBF a partir de licencias de comercialización de biomedicamentos desarrollados y producidos en el extranjero, es decir adoptando un papel complementario (y subordinado) en los subsistemas del capital potenciado.

De esas dos formas generales de respuesta de los capitales reducidos locales, se pondrá el foco sobre la que se asienta en la imitación temprana y en la adopción de capacidades productivas y de desarrollo biotecnológico relativamente autónoma. Para avanzar en las formas aún más concretas de este proceso es necesario caracterizar las principales trayectorias a nivel de empresas individuales -o grupos empresarios-, y sus estrategias asociadas. Nos centramos aquí en tratar de comprender las experiencias que se revelaron como más sustentables a lo largo del tiempo, o bien que pudieron al menos temporalmente llegar el mercado -interno y externo- con sus desarrollos. Con este criterio, la literatura revela cuatro conjuntos de estrategias principales vinculadas al segmento de biosimilares, uno a la formulación final de vacunas y otros biológicos, y un conjunto asociado al nicho de diagnóstico in-vitro (DIV) (Lavarello & Gutman, 2018a; Gutman & Lavarello, 2010, 2014a).

- (i) Estrategias de imitación temprana en biosimilares de primera generación: fue la estrategia dominante al inicio de la difusión del paradigma biotecnológica, en las décadas de 1980 y 1990. Su principal exponente es la pionera Biosidus, empresa especializada en biotecnología (EEB) perteneciente a un grupo farmacéutico nacional, que apostó a la imitación creativa de las primeras moléculas biotecnológicas que llegaban al mercado. Fueron claves en esta estrategia el acceso a la infraestructura de CyT local y la construcción interna de capacidades de ingeniería genética y bioproceso, por cual se conformó un esquema de alta integración vertical tanto de la I+D como de la manufactura, incluyendo desde el desarrollo del clon, la realización del escalado industrial, y la producción industrial del IFA y la formulación final. Con diverso éxito, esta estrategia fue seguida también por las entonces nacientes EEB Zelltek y PC-Gen.
- (ii) Estrategias de entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares: esta estrategia busca aprovechar las capacidades adquiridas en desarrollo y producción de biosimilares de primera generación para luego ingresar en el mercado de biosimilares de segunda generación, con moléculas de muy alto peso molecular, más complejas de caracterizar y sujetas a mayores requerimientos aprobatorios. Es el caso de un holding internacional con participación como socio local de un importante laboratorio farmacéutico nacional, que adquirió un conjunto de EEB y las refuncionalizó en una estrategia altamente integrada en términos de la I+D, incluyendo el desarrollo de clones.
- (iii) Estrategia de entrada en biosimilares de segunda generación por salto de etapas: implica la entrada directa a la segunda generación de medicamentos biotecnológicos sin pasar por el desarrollo de biosimilares de primera generación, externalizando el desarrollo del clon y centrando la estrategia de aprendizaje en la optimización del bioproceso. Esto permite una importante reducción en los tiempos de llegada al

mercado, siendo un aspecto clave dado el acortamiento del ciclo de vida que manifiestan muchas moléculas de segunda generación. Esta estrategia fue llevada a cabo por un grupo internacionalizado de capitales nacionales -Insud-, que adquirió un conjunto de EEB en Argentina y España, y articuló una red de I+D con la participación de universidades e institutos de investigación públicos.

- (iv) Estrategia de imitación tardía de biosimilares de primera generación: es el caso de una empresa farmacéutica nacional que decide entrar gradualmente al mercado de biosimilares de insulinas y análogos, comprendiendo la adquisición de una EEB y la inclusión en un programa de desarrollo de proveedores de compra pública.
- (v) Transferencia de tecnología para la formulación de biológicos: es la asociación de una subsidiaria de grupo nacional con empresas trasnacionales para incorporar tecnología de formulación y llenado de biológicos, a partir de un acuerdo con el Estado Nacional para la provisión de vacunas.
- (vi) Además, como fuera mencionado, por fuera de las empresas de biosimilares se destaca la estrategia de nicho en DIV, donde la trayectoria más relevante es la de la empresa nacional Wiener, con experiencia en el desarrollo y comercialización de kits de diagnóstico, que avanza aquí en la producción de reactivos biotecnológicos, y para el desarrollo de aplicaciones de bioinformática y kits más complejos adquirió una empresa especializada en la producción de insumos para equipamiento médico.

En sintonía con lo que señalábamos anteriormente, las estrategias y trayectorias empresariales *i)*, *ii)* y *iii)* buscan aprovechar las condiciones diferenciadoras que brinda el sistema nacional de CyT en biotecnología, para ingresar al mercado como imitadores tempranos, aprovechando la posibilidad de ganancias extraordinarias asociadas al mercado de biosimilares que fuera mencionado en el Capítulo 4. Incluso la estrategia *vi)* también puede considerarse de esta manera, con las particularidades del segmento de DIV, donde las barreras regulatorias son distintas -más bajas en el sentido de que no requieren grandes ensayos clínicos-, mientras que la estrategia *iv)* se condice con formas de capital diferenciado simple. Vale señalar que, al menos como estrategia de entrada inicial al mercado biotecnológico, la gran ausente es la estrategia de adopción oportuna tipo CMO -manufactura por contrato- en IFAs biotecnológicos¹³⁷, algo que en cambio sí se da en el caso *v)* de formulación y llenado final de medicamentos biológicos, incluidos vacunas, con la integración de una empresa subsidiaria de grupo nacional en los subsistemas de acumulación dominados por empresas trasnacionales.

5.6. Una aproximación a los entramados locales biofarmacéuticos.

Como se ha señalado reiteradamente, analizar la adopción por imitación en biotecnología implica considerar la base de infraestructura de CyT en que se deben apoyar necesariamente las empresas cuando las estrategias predominantes sean de imitación creativa, en contraste con otros tipos de trayectorias basadas en la adopción por licenciamiento de tecnología por parte

¹³⁷ Como se señala más adelante en el desarrollo de los casos de estudio, más recientemente, desde 2020, algunos de los grupos biofarmacéuticos empezaron a incursionar en el negocio de la manufactura por contrato como forma de aprovechar la capacidad instalada de bioproceso.

de los propios desarrolladores originales, en este caso las GEBF multinacionales. Así, debemos considerar el conjunto de actores privados y públicos, de empresas, institutos de CyT y Universidades, que se articulan en torno a los desarrollos biotecnológicos locales, en particular al desarrollo imitativo de medicamentos biotecnológicos. Este conjunto de actores conforma los entramados biotecnológicos, un conjunto de relaciones externas e internas a los agentes líderes en cada caso, que tiene una dimensión local o regional¹³⁸, además de articulaciones extra regionales, a nivel nacional a internacional, como se verá en los estudios de caso.

Para aproximar la identificación de las áreas geográficas donde se sitúan los agentes locales de los entramados se utilizan dos criterios: el primero, en base a datos de registro, recurre a la identificación de los principales beneficiarios de subsidios para proyectos de I+D en biotecnología en salud humana; el segundo, en base los antecedentes bibliográficos y relevamientos propios hechos para el caso, identifica a los actores líderes de los entramados, es decir el conjunto de empresas o grupos empresarios más relevantes en términos de aplicación industrial de la biotecnología moderna. Así, combinado estas dos fuentes se puede identificar el lugar de estas empresas líderes tanto como receptoras de subsidios de I+D, como sus redes o circuitos de aprendizaje, desarrollo e innovación a partir de la participación en consorcios público-privados de I+D.

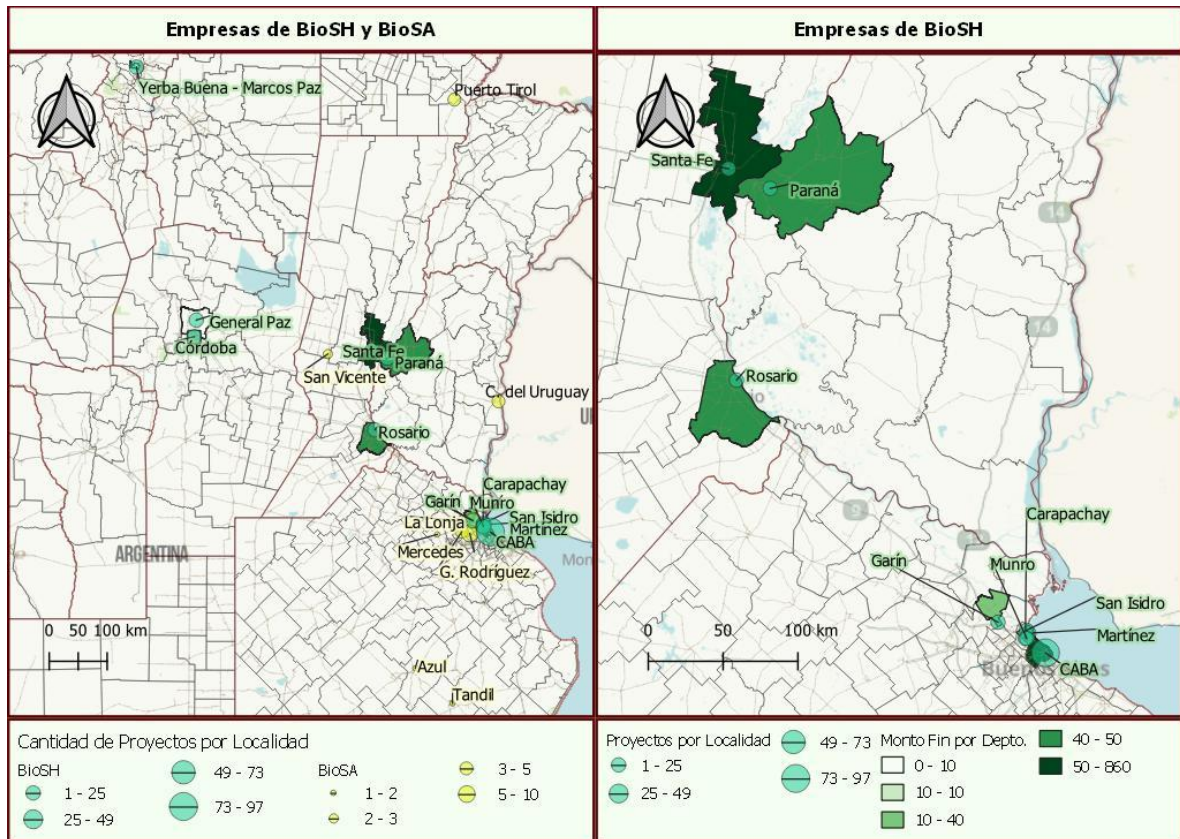
Siguiendo el primer criterio, se realiza un recorte regional-espacial a partir de los datos de proyectos de I+D asociativos entre varias empresas y/o institutos de CyT en el sector de biotecnología en salud humana financiados por el Ministerio Nacional de Ciencia y Tecnología (MinCyT), en el período 2008 - 2017¹³⁹. Como se puede observar en el diagrama 5.6.1., la mayoría de los proyectos con participación de empresas privadas en este sector se concentran en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), región que concentra unas 27 empresas articuladas en torno a 127 proyectos de I+D¹⁴⁰, mientras que se puede distinguir otra región de relevancia en torno a la Ciudad de Santa Fe, incluyendo en esta área también a la ciudad de Paraná, conformando una región con 4 empresas en torno a 8 proyectos, y en menor medida una en la Ciudad de Rosario -2 empresas en torno a 11 proyectos-. Estas regiones coinciden con las localidades donde se radican los actores principales de las seis trayectorias que describimos anteriormente, lo que también se manifiesta en que estas empresas son las que suman mayores montos totales en proyectos de I+D subsidiados por el MinCyT. Se llega así a la identificación de dos áreas locales principales como espacio geográfico de asiento de los entramados biotecnológicos nacionales en torno al desarrollo de biosimilares, el AMBA y la Ciudad de Santa Fe. A esto se suman otras regiones que albergan casos particulares orientados a desarrollos de diagnóstico *in-vitro* y biológicos extractivos, en Rosario y la Ciudad de Córdoba respectivamente.

¹³⁸ Como señala Gutman (2018) en el estudio del incipiente clúster biotecnológico en torno a la ciudad de Santa Fe, donde se desarrolló una de la principales experiencia de desarrollo imitativo de biosimilares a partir de un spin-off universitario.

¹³⁹ Esta base de datos posee información por proyecto de empresas y/o instituciones de CyT asociadas, y monto del proyecto y fecha de asignación del proyecto. Para más detalles ver sección "Fuentes de datos" del Capítulo número tres de esta Tesis.

¹⁴⁰ Cabe aclar que aquí la unidad estadística es cada proyecto financiado por el MinCyT en el período mencionado, pero en la práctica varios de estos proyectos individuales se encadenan en un solo proyecto más amplio en forma sucesiva.

Diagrama 5.6.1. Regiones con mayor cantidad de proyectos de I+D asociativos público-privados en biotecnología en salud humana.



Fuente: equipo CEUR-CONICET en base a datos de SICYTAR.

Sobre lo anterior se aplica ahora el segundo criterio, identificar los grupos líderes que articulan los principales circuitos de aprendizaje tecnológico e I+D, donde encadenan varios proyectos sucesivos. A la hora de elegir los casos comprendidos en estas regiones, las condiciones de contexto definen tres posibles casos principales agrupados bajo un contexto competitivo de umbrales regulatorios y de experiencia crecientes, y de conocimiento estabilizados, correspondientes a desarrollos imitativos de primera y segunda generación biotecnológica¹⁴¹:

- **Caso 1:** Estrategia imitativa de entrada temprana en biosimilares de primera generación, con alta integración vertical de I+D y productiva. Trama liderada por la EEB Biosidus, radicada en el AMBA.
- **Caso 2:** Estrategia imitativa de entrada secuencial de primera a segunda generación de biomedicamentos, con mayor proceso de integración de I+D de producto y proceso que implica internalizar distintas oleadas biotecnológicas. Trama liderada por el grupo AMEGA, que articula a Zelltek (radicada en Santa

¹⁴¹ Dado que nos centramos en imitadores tempranos en biosimilares, queda fuera de la selección de casos el contexto de altos umbrales de conocimiento, bajos umbrales de experiencia y regulatorios correspondiente a desarrollo de DIV con la integración de plataformas bioinformáticas. Esta trama es liderada por la empresa Wiener (Rosario) e incluye a la subsidiaria Metrolab en el AMBA.

Fe) y GEMA Biotech (AMBA) con la Universidad Nacional del Litoral (UNL) (Santa Fe) y la Universidad de Buenos Aires (UBA) (AMBA).

- Caso 3: Estrategia imitativa de salto de etapas con entrada directa a segunda generación de biomedicamentos. Externalización de I+D de producto imitativo saltando oleadas y generaciones de productos. Trama liderada por el grupo Insud, que articula a Mabxience (AMBA) con la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), el Instituto de Oncología Roffo y el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) en el AMBA, con una CRO alemana que provee el clon.

En síntesis, a lo largo de este capítulo se desarrollaron las características de la trayectoria del sector biofarmacéutico argentino, identificando las condiciones que posibilitaron la entrada como imitadores muy temprano de biosimilares de primera generación de un conjunto pequeño de empresas, y también los importantes cambios que se fueron dando en el marco regulatorio, que se reconfiguró en los años 2000, cuando llega al mercado la segunda generación de biomedicamentos, alterando las condiciones de acceso para imitadores tempranos, lo que determina una segunda etapa en la trayectoria del sector. Como punto de llegada de esta descripción general se presentó la composición actual del sector, identificando los principales estratos del sector en la Argentina. Luego se identificaron las estrategias empresarias más relevantes, y las características generales de cada una de estas. Finalmente se avanzó en la identificación de las dos áreas geográficas principales donde se radican las empresas que integran los circuitos de I+D y aprendizaje tecnológica liderados por las empresas líderes de biosimilares en el país.

A partir de este panorama quedan definidas las condiciones de contexto locales, lo que sigue es avanzar en el estudio detallado de los casos más relevantes de tramas biotecnológicas, a lo cual se dedica la Parte III de esta Tesis. Ahora se cuenta con los aspectos más concretos para poder identificar cada caso de estudio y su rol necesario para abordar los interrogantes de investigación de este trabajo. Ver, precisamente, cómo las estrategias mencionadas afectaron a los entramados locales biotecnológicos recién identificados.

PARTE III.

Capítulo 6. Entramados biotecnológicos en el desarrollo de biosimilares de primera generación.

6.1. Introducción.

El primer caso a estudiar es la evolución del entramado de relaciones en torno a las experiencias de imitación temprana de medicamentos biotecnológicos de primera generación que se dieron alrededor a la trayectoria pionera de la empresa especializada en biotecnología (EEB) Biosidus. Como se indicó en el Capítulo 3 sobre el abordaje metodológico, este estudio de caso se basa en importantes antecedentes bibliográficos, en entrevistas realizadas a personal de la empresa principal de la trama en el año 2023, entrevistas a otros actores del sector entre los años 2019 y 2023, y datos de registro sobre financiamiento de proyectos público-privados de I+D, de comercio exterior de productos biotecnológicos y de ventas de biomedicamentos a obras sociales y otros compradores institucionales.

Un primer apartado realiza una descripción y análisis de esta trayectoria empresarial, a partir de lo cual es posible analizar en el segundo apartado como fueron evolucionando las proximidades en cada una de sus dimensiones. Las condiciones de contexto permiten distinguir entre tres etapas principales: la primera asociada al período inicial de surgimiento de la empresa, y sus primeros desarrollos y productos comercializados, cuando los umbrales regulatorios aún no se habían conformado plenamente en el sector biofarmacéutico. Un segundo período, a partir del 2000, coincide con un claro elevamiento de los umbrales regulatorios, tanto de DPI como de requisitos aprobatorios, así como un contexto de política productiva y macroeconómico que favorece la salida exportadora a partir de la maduración de los desarrollos de la época anterior y nuevas inversiones en capacidad productiva. Una tercera etapa puede distinguirse a partir de la consolidación del nuevo marco normativo y del cambio en la composición accionaria de la empresa, a partir de su adquisición por fondos de inversión extranjeros.

El tercer apartado concluye con los principales hallazgos en términos de las dinámicas de las proximidades en el caso, sus determinantes, y los efectos observados en el entramado innovativo y productivo local.

6.2. Caso 1. Biosidus, la experiencia pionera de entrada muy temprana en el mercado de biosimilares de primera generación.

Este caso surge a partir de una empresa farmacéutica nacional (Sidus), que producía medicamentos genéricos compitiendo por precio con las filiales de las farmacéuticas multinacionales. Hacia finales de la década de 1970, el grupo farmacéutico de origen, consciente de las oportunidades de la primera oleada de la revolución biotecnológica, decidió incursionar en la investigación biotecnológica en forma casi simultánea al surgimiento de las primeras EEB en Estados Unidos. La entrada de esta empresa requirió alcanzar ciertos umbrales de conocimiento científico-tecnológico y experiencia en la producción de biológicos totalmente diferente a los acumulados en su trayectoria previa como empresa formuladora de drogas de síntesis química. Esto ha sido en parte posible debido a que la escala, la experiencia productiva y los umbrales regulatorios eran bajos al comienzo del paradigma biotecnológico. En las etapas tempranas de difusión de este paradigma, una pequeña empresa que apostara a estos mercados

no debía realizar grandes inversiones en plantas de producción, alcanzando con poseer biorreactores de baja escala y experiencia en estudios analíticos químicos y biológicos, y en el caso de biosimilares -que aún no tenían esa denominación- no debían realizar costos estudios clínicos comparativos en pacientes. Sin embargo, al comienzo de la primera ola de la revolución biotecnológica los umbrales de conocimiento eran muy altos, razón por la cual el acceso temprano a recursos humanos provenientes de una infraestructura de ciencia y tecnología altamente desarrollada para los patrones de un país en desarrollo resultó crucial (Gutman & Lavarello, 2010).

El desarrollo imitativo local requirió un notable esfuerzo en la adquisición de capacidades de I+D para el desarrollo de cultivos celulares y para el escalamiento en bioprocesos, en un momento en el que estas tecnologías aún no se habían consolidado a nivel internacional. Gracias al soporte de su organización en grupo y la participación de un importante equipo de científicos provenientes de la Universidad de Buenos Aires (UBA) y otras instituciones de CyT, en 1980 comenzó a operar una división de I+D biotecnológica. Para esto, la empresa “madre” estableció vínculos y luego absorbió a investigadores/as y accionistas de una pequeña *start-up* de productos biológicos llamada Inmunoquemia, integrada por científicos del Instituto de Investigaciones Médicas de la UBA (IIM-UBA), que desde fines de la década de 1970 proveía a Sidus de IFAs biológicos, a partir del interferón leucocitario (Bercovich & Katz, 1990; Aguiar & Buschini, 2009). Para 1983, se crea una empresa biotecnológica especializada (EEB) como una empresa individual llamada Biosidus S.A., bajo el paraguas del grupo de origen. Hacia 1990 esta firma lanza su primer producto biosimilar de ADN recombinante, la eritropoyetina (EPO), casi al mismo tiempo que llegaba al mercado el desarrollo original en EEUU. La gran rapidez en la comercialización de este producto también se debió, en parte, a la interacción que esta empresa realizó con una pequeña EEB estadounidense, Elanex Pharmaceutical (Aguiar et al., 2013). Esto representó un hito para la joven EEB argentina, que gracias a los ingresos generados por este biosimilar pudo financiar una fuerte expansión de sus actividades de I+D y productivas en los '90 y los primeros 2000. Hacia fines de la primera década de los 2000, la firma comercializaba, tanto en el mercado doméstico como en el internacional, siete proteínas biosimilares recombinantes¹⁴² (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a) orientadas principalmente a terapias de reemplazo.

La estructura organizacional adoptada resultó altamente integrada, debido en buena medida al carácter aún incipiente de la industria biofarmacéutica en Argentina al momento de la conformación de la empresa, con ausencia de una red de proveedores locales de servicios biotecnológicos, y a los altos costos de importación de estos servicios. A su vez, esta EEB fue pionera en la interacción con las autoridades regulatorias desde la creación del ANMAT en 1992, dado que fue la primera empresa que lanzó localmente biosimilares.

A medida que la primera ola de la revolución en biología molecular comenzó a ser mejor conocida y los umbrales de conocimiento fueron menos restrictivos, varias firmas internacionales de genéricos químicos -y nuevas EEB- adoptaron la entrada a la primera generación de biosimilares, traduciéndose en un contexto de selección competitiva más exigente. Frente a esta mayor presión competitiva, durante la segunda mitad de la década del

¹⁴² Eritropoyetina (EPO), Interferón alfa-2b, Interferón alfa-2a, Filgrastim, Lenograstim, Hormona de Crecimiento Humano (hGH) e Interferón beta-1a.

2000, esta firma buscó diversificar su estrategia hacia otra innovativa de ruptura, a partir del apoyo de programas públicos de CyT. Así, esta empresa estableció redes de I+D desde la década de 1990 con el INGEBl y el IBYME, pertenecientes a la Universidad de Buenos Aires y el Conicet, y con la Fundación Favalaro, en proyectos innovadores para utilizar animales transgénicos como biorreactores y en terapias génicas (Aguar et al., 2013; Milesi et al., 2016; Seijo et al., 2015). Ya en los 2000 se asoció también con el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) a través de un proyecto FONARSEC, para el desarrollo de una vaca transgénica con capacidad de producir nano-anticuerpos de interés terapéutico. Este tipo de apuestas de carácter radical no logró superar las etapas de I+D, aunque permitió a la empresa acceder a nuevos campos de conocimientos con potencial de desarrollo en próximas oleadas de productos y servicios biotecnológicos como las terapias génicas o la diversificación hacia otros mercados (ej. alimentos funcionales) (Lavarello & Gutman, 2018a).

Posteriormente, la trayectoria de aprendizaje en el período 2010-2015 se basó más en mantener aprendizajes incrementales con reducción de costos en técnicas de bioprocesamiento ampliamente difundidas, que en el desarrollo de nuevas tecnologías, descartando la entrada en el segmento de los biosimilares de segunda generación como los anticuerpos monoclonales. Esto coincidió también con cambios gerenciales en la empresa a partir de una reestructuración del grupo madre (Sidus). La I+D se orientó a innovaciones incrementales en biosimilares de primera generación que aún no se encuentran commoditizados y tienen, por el momento, potencial de ganancias elevadas, como los interferones y filgrastim peguilados que son importados por grandes multinacionales. En este marco de predominio de innovaciones incrementales, mayor disputabilidad en los mercados internacionales, y crecientes umbrales regulatorios, la firma deja de pertenecer al grupo de origen y se orienta gradualmente hacia una mayor articulación con otras empresas. Así es que ya como EEB independiente, la estrategia se focaliza en terapéuticos biosimilares de primera generación bajo un esquema que, si bien integra desde el desarrollo hasta la producción de los IFA biotecnológicos y la formulación del medicamento, al mismo tiempo busca mutar hacia una estrategia de licencia de tecnología en mercados extranjeros (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a), transfiriendo tecnología en algunas de las etapas de formulación y acondicionamiento final para obtener una ventaja competitiva en los mercados de destino. En esta etapa lanzaron también un nuevo biosimilar¹⁴³, justo cuando se modificaba el marco regulatorio con exigencia de estudios clínicos comparativos de eficacia y seguridad.

Más recientemente, en 2018, se produjo un fuerte cambio organizacional: la empresa pasó a ser controlada por fondos de inversión del tipo “*private equity*” de origen extranjero, afrontando un nuevo proceso de reestructuración, que abre una tercera etapa en la trayectoria de la empresa. Con una administración renovada, se profundizan algunos cambios que habían comenzados en la última etapa del período anterior. En particular en la gestión de la I+D, se terminan de dejar de lado los proyectos más radicales (e inciertos), como el de animales transgénicos -que directamente queda por fuera de la empresa cuando fue adquirida por los nuevos inversores- y las terapias génicas, mientras el foco se pone en gestionar la expansión de la escala productiva. En cuanto a nuevos productos, la empresa abre un nuevo campo de I+D, el de las terapias de reemplazo enzimático, donde ya tienen un desarrollo de biosimilar muy

¹⁴³ El biosimilar de la teriparatida, que fue aprobado por la ANMAT en el año 2014.

avanzado¹⁴⁴ -finalizando la fase clínica III-, nicho de enfermedades de baja prevalencia y muy alto costo donde existe un menor número de competidores que en proteínas de segunda generación como los AMC. Por otro lado, la nueva gestión desarrolló una nueva área de negocios, la de ser licenciatarios de productos para aprovechar al máximo la red de comercialización y marketing de Biosidus. Como resultado, en el año 2023 realizaron un acuerdo con la multinacional de genéricos y biosimilares Sandoz -perteneciente a la GEBF Novartis- para ser los representantes de su cartera de productos en la Argentina.

El análisis de la trayectoria de esta empresa muestra como la imitación muy temprana de biosimilares de primera generación le permitió funcionar como un capital “tipo II de avanzada”, un adoptador oportuno de tecnología desarrollada por EEB y grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) de países desarrollados -mayormente de EEUU-. Esto no lo logró a partir de insertarse en los subsistemas de acumulación de las GEBF, sino en competencia con estas. A diferencia de la típica empresa tipo II tecnificada que cumple con requisitos de buenas prácticas para insertarse en la cadena de valor comandada por una multinacional, la trayectoria de esta empresa muestra que alcanzó rápidamente un elevado nivel de autonomía técnica para el desarrollo de productos biosimilares y bioprocesos. Como fuera mencionado, esto fue posible gracias al acceso a la infraestructura de ciencia y tecnología del país, a partir de un esquema de fuerte internalización de etapas e integración vertical, en buena medida dado el estadio “naciente” del sector en ese entonces.

A la vez, este caso permite ilustrar el carácter “limitado y transitorio” de las estrategias imitativas de biosimilares como espacio de potenciación parcial del capital. A medida que se fue desarrollando el paradigma biotecnológico, los distintos umbrales cambiaron significativamente, los requerimientos de conocimientos disminuyeron en relación a los de experiencia en bioproceso y, sobre todo, a los requerimientos regulatorios. Ante un escenario de commoditización de la primera generación de biosimilares biotecnológicos, y la correspondiente disminución de la rentabilidad extraordinaria esperada, esta empresa realizó un audaz intento de innovaciones radicales articulando circuitos de I+D con diversos institutos de CyT públicos y privados, innovaciones que de ser exitosas la hubiesen transformado en una empresa de capital tecnológico tipo IV -o en una (muy) potencial empresa tipo III-. Esto no sucedió, los proyectos no superaron la fase de I+D¹⁴⁵, y al no insertarse en la producción de los nuevos biomedicamentos de segunda generación esta empresa enfrenta serios desafíos para sostenerse en forma autónoma como un capital parcialmente potenciado, lo que en el período más reciente intenta abordar mediante el desarrollo de una nueva línea de biosimilares en el nicho de terapias de reemplazo enzimáticas.

En el marco de una nueva composición de su capital controlante, y con recambio gerencial, se abría la posibilidad de combinar con el ofrecimiento de sus capacidades en producción de IFA y formulación y llenado como CDMO¹⁴⁶ de otros grupos que incursiones en biosimilares, es decir

¹⁴⁴ Algasidasa beta, indicado para enfermedad de Fabry. Una vez aprobado por la autoridad regulatoria, Biosidus se convertiría en la segunda empresa en desarrollar un biosimilar de esta molécula a nivel mundial.

¹⁴⁵ Como señalan Lavarello y Gutman (2018a), esto plantea serios interrogantes sobre la posibilidad de generar nuevas trayectorias tecnológicas desde un país en desarrollo.

¹⁴⁶ Empresa de desarrollo y manufactura por contrato (CDMO en inglés).

de aprovechar las capacidades adquiridas por su estrategia de imitación temprana para combinar con, o virar hacia, una estrategia de integración en los subsistemas de acumulación controlados por otros grupos empresarios. Sin embargo la principal estrategia de integración en subsistemas ajenos, por el momento, apunta a aprovechar su red comercialización y marketing, a partir del reciente acuerdo -año 2023- que realizó Biosidus para transformarse en licenciataria comercial en la Argentina de los biosimilares y genéricos de la multinacional Sandoz, perteneciente a la GEBF de origen suizo Novartis. En paralelo, fue consolidando la estrategia de licencia de tecnología de biosimilares en mercados extranjeros, donde Biosidus comanda proto-subsistemas de acumulación.

6.3. La dinámica de las proximidades en la entrada temprana a primera generación de biosimilares.

Como se adelantó en la introducción, se considera conveniente hacer la división temporal según las condiciones de contexto y la trayectoria propia del caso, criterio que se toma en los dos casos que se estudian más adelante. Entonces T1 corresponde a la etapa de muy elevados umbrales de conocimiento, con marco regulatorio aún en conformación y bajos requisitos de escala mínima eficiente. Para Biosidus esto arranca desde el principio mismo del sector a nivel mundial, en la década del 1980, y la etapa de lanzamiento muy temprano de sus primeros biosimilares en la década de 1990. T2 abarca el período que arranca en los primeros años 2000, donde se va consolidado, paulatinamente (y en forma muy disputada) un marco normativo que implica umbrales crecientes, y también un aumento de la competencia en el mercado de biosimilares, lo que lleva a un aumento de umbrales de escala mínima. Finalmente, el T3 de esta empresa está principalmente determinado por profundo cambios organizacionales, con su extranjerización en el año 2018, que son desenlace de un proceso que comenzó en el período anterior.

Cuadro 6.3.1. Configuración de proximidades de la trama liderada por Biosidus en tres ventanas temporales.

Actores entramado:	Entrada temprana en primera generación Biosidus-UBA-Conicet-INTA		
Tipo Proximidad	T1 (biosimilares 1ra generación)	T2 (incremental 1ra gen/innovativa)	T3 (incremental 1ra gen/licenciataria)
Cognitiva	Intermedia/alta	Alta	Alta
Geográfica	Alta con relación puntual internacional	Alta	Alta
Organizacional	Intermedia/alta	Intermedia/alta	Intermedia/alta
Social	Intermedia/alta	Alta	Intermedia
Institucional	Intermedia	Intermedia	Intermedia
Impacto en entramado	Densifica	Amplía conocimiento	Acotado

Fuente: elaboración propia.

A continuación, se presentan los principales hallazgos sobre los cambios en la configuración de las proximidades de este caso:

1. El aumento de la proximidad cognitiva en este caso se da en T1, en especial durante la década de 1980, donde el grupo Sidus no poseía capacidades en biotecnología moderna, pero forma una división especial para el desarrollo del interferón leucocitario, que incluyó la integración de la EEB Inmunoquemia, y la fundación en 1983 de la EEB Biosidus. En esta etapa la firma incorpora recursos humanos de instituciones académicas, como la UBA y el Conicet, incluyendo becarios, y desarrolla capacidades en ADN recombinante, cultivos celulares, y técnicas de bioproceso y formulación de biológicos (Bercovich & Katz, 1990; Milesi et al., 2016). Así, a principios de los años 1990 existe una proximidad cognitiva elevada, y tiene el lugar del desarrollo y lanzamiento al mercado de varios biosimilares de primera generación.
2. Todo este periodo -T1- estuvo marcado por una muy elevada proximidad geográfica, si bien el personal incorporado a la empresa por lo general había realizado estadías de investigación y postgrados en el exterior -principalmente EEUU y Francia-, y para el caso del desarrollo de la EPO recombinante existió un acuerdo de licencia de tecnología con una EEB estadounidense, todos los otros actores de la trama, privados y públicos, incluidos los institutos de CyT estaban localizados en el AMBA.
3. La proximidad organizacional pasa a ser Intermedia/alta, ya que luego de una articulación inicial intermedia, el grupo Sidus incorpora a los integrantes de Inmunoquemia y de la UBA en Biosidus, llegando a una integración vertical casi total en la década de 1990, siendo, de los tres casos analizados en esta Tesis, posiblemente el de

mayor proximidad organizacional, si bien continuaron los vínculos con actores externos, como alguna EEB del exterior (para EPO), y las instituciones de CyT locales a partir de prestación de servicios particulares en el desarrollo de biosimilares.

4. A la par que se daba el aumento en la proximidad cognitiva, también aumentaba la proximidad social, dada el modelo altamente integrado donde la empresa iba incorporando el personal especializado, generando vínculos personales permanentes entre los y las integrantes de la empresa y las instituciones de CyT. Si al comienzo de T1 la proximidad social era intermedia, para la década de 1990 ya era probablemente muy alta.
5. Por su parte, la proximidad institucional, tomando las normas de apropiación y difusión de resultados del conocimiento, se mantuvo en niveles intermedios, sin conflicto entre las actividades académicas de investigadores y becarios y los manejos de secreto industrial y en menor medida patentamiento de la firma. Además, en especial partir de la década de 1990 la empresa empezó a combinar la publicación académica de resultados con el patentamiento, que en la caso de desarrollo de biosimilares estaba orientado a patentes de proceso, en una estrategia defensiva¹⁴⁷ (Milesi et al., 2016).

Dado que se trató de la empresa pionera en biotecnología moderna en salud humana en la Argentina, el desarrollo de esta trama densificó claramente el entramado biotecnológico, aportando a la formación de recursos humanos especializados y con experiencia en bioproceso y técnicas de ADN recombinante, generando desprendimientos que darían lugar a otras EEB, e iniciando un proceso de aprendizaje conjunto con la autoridad regulatoria -la ANMAT, creada en 1992- para la regulación de biosimilares. Además, dado el carácter transversal de la biotecnología, también aportó a la creación de una EEB de agrobiotecnología perteneciente al grupo Sidus, y desarrolló alimentos funcionales junto a Conicet.

Por su parte, T2 está caracterizado por un fuerte cambio en el contexto regulatorio -nueva Ley de Patentes, creación de marco regulatorio aprobatorio para biosimilares-, una mayor madurez en la primera generación de biosimilares y la llegada de las moléculas de segunda generación, y aquí los proyectos de I+D siguieron dos vías: por un lado desarrollos incrementales en biosimilares de primera generación y por el otro proyectos de innovación más radicales, como terapias génicas y una plataforma de producción de proteínas en animales transgénicos (tanto farmacéutico). Entonces, las proximidades varían según se trate de los desarrollos imitativos o bien de los originales.

6. La proximidad cognitiva es alta en T2 en los desarrollos de biosimilares de primera generación. La base de conocimientos generada en T1 permitió que en esta etapa se desarrollaran y lanzaran al mercado el interferón beta-1b y la teriparatida, además de proyectos de I+D en versiones pegiladas de sus biosimilares, con la internalización casi total de la I+D, recurriendo a fuentes externas sola para provisión de servicios

¹⁴⁷ Sin embargo algunas de estas patentes le dieron resultados pecuniarios en sí mismas, como el caso del otorgamiento a una empresa europea de una licencia de uso no exclusivo de una patente de proceso en EPO.

puntuales¹⁴⁸. Sin embargo esta proximidad es intermedia en el caso de los desarrollos originales, donde se complementa con la base de conocimientos de instituciones científicas, médicas y tecnológicas. Por ejemplo, en el desarrollo de animales transgénicos hubo una complementación entre los conocimientos en ingeniería genética y proteínas recombinantes que poseía Biosidus, con los conocimientos de INGEBI¹⁴⁹, el IBYME¹⁵⁰ y el INTA¹⁵¹ en el área veterinaria y de estudios de expresión de la proteína de interés. En una segunda etapa, a partir de la internalización de tareas y personal científico, este proyecto muestra una proximidad intermedia/alta. En el caso del desarrollo de terapia génica para angiogénesis y regeneración de miocardio, hubo una clara complementación entre las bases de conocimiento de Biosidus y su socio principal, la Fundación Favaloro, especializada en la investigación médica en el área de afecciones cardíacas¹⁵².

7. La proximidad geográfica sigue siendo alta, o intermedio/alta, casi todos los actores involucrados en esta trama están radicados en el AMBA o cercanías. Esto era esperable en el caso de la alta integración vertical del desarrollo y producción de biosimilares, pero es para destacar que también se da en los casos de desarrollos originales que tiene una participación importante de organizaciones externas.
8. En el caso de la proximidad organizacional, continúa siendo muy alta, dado el modelo de integración vertical plena en el desarrollo de biosimilares de primera generación, mientras que tuvo carácter intermedio en el caso de los desarrollos originales, con acuerdos de colaboración y desarrollo conjunto con la Fundación Favaloro para terapias génicas, y INGEBI, IBYME y el INTA para el proyecto de animales transgénicos que produjeran proteínas recombinantes.
9. La proximidad social, tras alcanzar un nivel elevado en la década de los 1990, posiblemente haya disminuido a intermedia por la asociación con nuevas instituciones de CyT para desarrollos originales, pero aún en estos casos el vínculo de confianza entre los referentes científicos de distintas partes involucradas fue clave.
10. La proximidad institucional continuó en niveles intermedios para la vinculación con la academia en desarrollos originales, mientras que posiblemente fue alta en el caso de desarrollo de biosimilares de primera generación. Esta etapa es donde la empresa exhibe un mayor de diversidad en sus estrategias de discusión y apropiación del conocimiento, la empresa continúa combinando publicaciones y patentes (incluso “de

¹⁴⁸ Como por ejemplo ensayos de toxicidad en ratones, estudios de farmacocinética, proteómica, estudios de glicosilación, etc.

¹⁴⁹ Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI).

¹⁵⁰ Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME).

¹⁵¹ Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria.

¹⁵² Otros proyectos de carácter original en esta etapa también evidenciaron una proximidad cognitiva intermedia o complementaria, como la investigación de microorganismos extremófilos en la Antártida realizada en conjunto entre Biosidus y el Instituto Antártico Argentino.

producto” en esta etapa), con el secreto industrial –principalmente en el desarrollo de biosimilares- (Milesi et al., 2016).

En cuanto la densificación de entramado, esta etapa -T2- tuvo un aporte positivo, a partir de encarar proyecto altamente innovativos y asociativos con varias instituciones de CyT que amplían la base de conocimientos de la trama, si bien en medida claramente menor que en T1, donde esta empresa fue decisiva en la densificación del entramado –más bien se trató de la creación entramado biotecnológico nacional-.

T3 está marcado por la última gran reestructuración organizacional de la empresa a partir de su adquisición por parte de fondos de inversión financieros extranjeros. Como fuera mencionado, esta etapa consolidó algunos cambios en la empresa que se empezaron a dar en T2, cuando ya se da una primera gran reestructuración y la empresa deja de pertenecer al grupo Sidus.

- 11.** La proximidad cognitiva permaneció en un nivel alto, dado que la empresa no ha encarado la adopción de generaciones de productos más novedosas, sino que se ha centrado en innovaciones incrementales en biosimilares de primera generación y de enzimas recombinantes que puede resolver en el entorno de su base de conocimientos. De hecho, si se mira el conjunto de proyectos de I+D, la proximidad es claramente mayor que en el período anterior dado que se dejaron de lado los proyectos más originales y radicales en donde la empresa debía buscar en socios externos conocimientos complementarios.
- 12.** En términos geográficos la trama de Biosidus no parece alterarse, porque más allá de la internacionalización de las operaciones de la firma –que se intensifica desde T2-, los desarrollos de nuevos productos y procesos siguen altamente internalizados, con lo que esta dimensión se mantiene elevada. En todo caso las novedades pasan por los circuitos reproductivos, donde se consolidan las asociaciones con licenciatarios en mercados extranjeros que realizan algunas etapas del proceso de formulación y acondicionamiento final, y el acuerdo de comercialización en la Argentina de productos de la multinacional Sandoz.
- 13.** En términos organizacionales se hereda la alta integración vertical en biosimilares de T1 y T2. Los vínculos de co-desarrollo en proyectos innovadores fueron dejados de lado - como ya se dijo-¹⁵³, con lo cual, por el lado de los circuitos de I+D la trama actualmente posee una proximidad muy elevada. De vuelta, como se dijo en el punto anterior, lo que matiza esto es que en términos de subsistemas de acumulación aparecen vínculos intermedios-bajos de provisión por contrato de manufactura, sobre todo de la etapa de formulación y llenado, se profundizan los acuerdos de licencia de tecnología a socios en el exterior y realiza el acuerdo de comercialización con Sandoz.
- 14.** Con respecto a la proximidad social, es esperable que sea más baja que en T1 y T2, mientras que la proximidad institucional podría permanecer sin cambios. Por su parte, el impacto en el entramado es marcadamente menor que en T1 y T2, a partir de un

¹⁵³ E incluso en estos había una internalización creciente de etapas y tareas en la segunda mitad de T2.

proceso que muestra elementos de encerramiento tecnológico por dependencia de sendero asociada a las capacidades adquiridas en primera generación de biosimilares. Sin embargo, la firma sigue aportando a fortalecer las capacidades en la trama, sobre todo a partir de la formación de recursos humanos, donde colabora con Universidades e instituciones de CyT.

6.4. Principales enseñanzas a partir del caso de estudio sobre la dinámica de las proximidades.

El caso de Biosidus aporta aspectos reveladores sobre la movilidad de las proximidades en tramas lideradas por capitales parcialmente potenciados –hipótesis general número dos-, dado que no solo se trata de un imitador muy temprano en sentido de ser “*first mover*” en los mercados de biosimilares donde ingresa, sino por entrar al sector cuando este recién estaba emergiendo, es decir es un entrante temprano en el ciclo de la trayectoria biotecnológica a nivel mundial. Esto explica por qué, si bien se cumple lo estipulado en la hipótesis específica 3 con respecto a una alta proximidad geográfica en un momento inicial, el desafío de distancia cognitiva entre el grupo de origen –Sidus, de base técnica farmoquímica- y la base de conocimientos de la biotecnología moderna, se logra mediante un fuerte proceso de integración vertical, incorporando personal de EEBs e institutos de CyT, haciendo que al cabo de unos pocos años la proximidades en la dimensión cognitiva y organizacional ya sean relativamente elevadas. Es que, tal como se mencionó, el estadio naciente en la Argentina y el mundo de la trayectoria biotecnológica impedía o dificultaba la externalización de etapas tanto del proceso de I+D como del (re) productivo.

Posteriormente, en T2 salta a la vista que debe distinguirse entre la configuración de proximidades movilizadas por la empresa para la continuidad de sus desarrollos de biosimilares de primera generación, de aquella para sus desarrollos más originales y radicales, dado que el desafío de distancia a cognitiva a resolver es muy distinto. De alguna manera, esto sirve para contrastar la configuración de circuitos de I+D más propios del capital tecnológico o potenciado en sentido estricto, de los circuitos de aprendizaje articulados por imitadores tempranos, en este caso ambos liderados por la misma empresa. También en este período (T2) se reafirma el rol habilitante que puede tener la proximidad geográfica a partir de facilitar la social, es decir los lazos de confianza personal, como catalizador de la concepción de proyectos de I+D y de la fluidez en su ejecución¹⁵⁴.

Con respecto a T3, si uno compara directamente su configuración de proximidades con lo postulado en la hipótesis específica 4, ve claras diferencias, principalmente ya que el caso estudiado muestra proximidades altas en el plano cognitivo y organizacional. Pero esto se debe a que en T3 Biosidus, con fuerte recambio propietario y gerencial, rebalancea su cartera de I+D, dejando de lado los proyectos más originales, y buscando consolidar su posición a partir de mejoras incrementales en biosimilares de primera generación y apostando a la entrada en el nicho de terapias de reemplazo enzimático, proyectos que podía encarar a partir de las capacidades acumuladas, sin depender en lo sustancial de fuentes de conocimiento externas.

¹⁵⁴ Un ejemplo anecdótico muy ilustrativo, es que el proyecto de terapia génica de Biosidus tuvo origen en una visita del Dr. René Favalaro a las instalaciones de la empresa en la década de 1990 por otros motivos. Este ya venía con la idea de explorar la vía de la angiogénesis, y descubrió en Biosidus un actor local con las capacidades en ingeniería genética para llevar a cabo el proyecto.

De hecho, por el momento tampoco incursiona en el mercado de proteínas de segunda generación –AMC, proteínas de fusión-. En este contexto, si Biosidus logrará sostenerse como capital parcialmente potenciado a partir de la imitación temprana es una pregunta abierta, de momento la gestión actual parece buscar aumentar el valor-capital de la empresa a partir de una racionalización que combine una gran coherencia entre la base de conocimientos involucrada en los proyectos de I+D y las capacidades adquiridas en bioproceso, con el aprovechamiento al máximo la red de comercialización y marketing incorporando licencias de productos de otras empresas.

Capítulo 7. Entramados biotecnológicos en el desarrollo de biosimilares de segunda generación.

7.1. Introducción.

Este capítulo aborda el estudio de los dos casos líderes de la industria biofarmacéutica nacional en biosimilares de segunda generación, en un contexto de umbrales regulatorios y de experiencia crecientes. El primero de ellos se caracteriza por una trayectoria de aprendizaje acumulativo que busca aprovechar en moléculas de segunda generación la experiencia previa en el desarrollo de cultivos celulares, escalado y producción de biosimilares, a partir de la adquisición de empresas con experiencia en producción de biofármacos de primera generación. El segundo caso trata de una trayectoria que también desemboca en la entrada como imitador temprano de biosimilares de segunda generación, pero a partir de una estrategia de salto de etapas, donde el salto incluye el paso a la producción de biosimilares de segunda generación, sin pasar por primera generación, y también saltar etapas en el desarrollo de producto.

Como el caso de estudio del Capítulo anterior, se analizará la forma organizacional, trayectorias y estrategias tecnológicas, articulación con los entramados locales, y cambios en el tiempo de estos fenómenos. Luego se evalúan los cambios en la configuración de proximidades en distintas dimensiones, a partir de una división en tres momentos o etapas a partir de la identificación de las condiciones de contexto más relevantes. El análisis de las dos experiencias se basa en antecedentes bibliográficos, en entrevistas realizadas a personal de la empresa principal en cada una de las tramas en los años 2019, 2020 y 2023, entrevistas a otros actores del sector entre los años 2019 y 2023, y datos de registro sobre financiamiento de proyectos público-privados de I+D, de comercio exterior de productos biotecnológicos y de ventas de biomedicamentos a obras sociales y otros compradores institucionales.

Por último, se recuperan los principales aportes que brinda el estudio de cada uno de estos casos para explicar la dinámica de las proximidades.

7.2. Caso 2. Entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares.

7.2.1. Trayectoria empresarial y tecnológica.

Este caso se caracteriza por una trayectoria de aprendizaje acumulativo que busca aprovechar en moléculas de segunda generación la experiencia previa en el desarrollo de cultivos celulares, escalado y producción de biosimilares, a partir de la adquisición de empresas con experiencia en producción de biofármacos de primera generación. El pasaje de biosimilares de primera a segunda generación requiere altos umbrales de aprendizaje en aspectos regulatorios y tecnológicos, y en este caso implicó un proceso de “ingeniería reversa”, que se focalizó en un importante aprendizaje en la etapa de desarrollo, mientras que desde el punto de vista de las técnicas de producción se adoptó un esquema conservador, buscando valorizar capacidades previas mediante mejoras incrementales de procesos, más que optar por nuevas trayectorias. El desarrollo de cultivos celulares para la generación propia de “clones” o líneas celulares¹⁵⁵, es

¹⁵⁵ La obtención del “clon” refiere a generar -vía ingeniería genética- y reproducir -en cultivo celular- células que expresen una proteína de interés, lo que da lugar a un banco o “línea celular” madre que comparte su código genético. Ya en la etapa productiva se realiza la fermentación en biorreactores de escala industrial (el “Upstream”), y la purificación (el “Downstream”) para la obtención de las proteínas de interés.

la capacidad central de esta estrategia y su trayectoria de aprendizaje (Lavarello & Gutman, 2018a).

Este modelo basado en la integración del desarrollo de la línea celular y la producción del IFA, si bien resulta en mayores capacidades biotecnológicas acumuladas, implica mayores tiempos de entrada e incertidumbre que los de aquellos que se basan en la adquisición de células ya desarrolladas. A fin de reducir estos tiempos, la entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares combinó la centralización de capacidades a partir de la adquisición de distintas EEB adoptando capacidades de bioproceso existentes, con la vinculación con el INTI en la etapa de escalado, y la articulación de largo plazo con institutos de I+D universitarios con capacidades en cultivos celulares.

El actor central es un grupo biofarmacéutico denominado Amega Biotech que se conforma en 2005 por iniciativa de un holding propiedad de capitales nacionales y extranjeros con sede en Montevideo -Mega Pharma¹⁵⁶- que decide incursionar en el mercado de biosimilares. Como parte de su estrategia organizacional, adquirió tres EEB nacionales surgidas en los años 1990: una que originalmente se dedicaba a la I+D de productos biotecnológicos innovadores –Gema Biotech-, y dos que se orientaban a la producción de biosimilares de primera generación con distintas plataformas tecnológicas –Zelltek en células de mamíferos y PC-Gen en bacterias- (Gutman & Petelski, 2010). Después de ser adquiridas por el grupo mencionado, estas empresas fueron reestructuradas, rearticulando y redistribuyendo en distintas plantas las actividades de I+D, analítica, producción de IFA, ensayos pre-clínicos, control de calidad y marketing, y aumentando significativamente su capacidad productiva a partir de financiamiento público (Lavarello & Gutman, 2018a; Gutman & Petelski, 2010), mientras que se terceriza la etapa de formulación y llenado en una CMO nacional¹⁵⁷ para ventas en el mercado interno, o bien se exporta el IFA a socios en el exterior.

A diferencia del caso la EEB nacional Biosidus que siguió una trayectoria de imitación muy temprana en primera generación iniciada en la década de 1980, en el que los umbrales regulatorios aún no eran elevados, en el caso que se analiza aquí los rigurosos requerimientos regulatorios para la aprobación de biofármacos de segunda generación exigieron una amplia gama de técnicas analíticas, no solo para asegurar la comparabilidad sino también para optimizar el bioproceso¹⁵⁸. El aprendizaje interno en analítica exigió ser complementado con otras fuentes, involucrando aprendizajes por interacción con varias CRO internacionales, interacción que resulta una condición necesaria para lanzar biosimilares de segunda generación en mercados más selectivos y competitivos a nivel internacional (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a).

Se trata de un caso donde se lograron sortear los umbrales de conocimiento, de experiencia en la producción y de inversión a partir del recurso de las ventajas propias de su organización en grupo, y del acceso a un sistemático apoyo de la política de CyT, donde sobresale, entre la

¹⁵⁶ Actualmente denominado MegaLabs.

¹⁵⁷ MR Pharma SA.

¹⁵⁸ En la etapa de I+D, la analítica jugó un rol clave para asegurarse que la molécula desarrollara la misma secuencia que la original a los fines de evaluar si la célula es productiva, así como también si el costo es eficiente en la etapa de escalado a producción, y, por otro lado, para estimar, al final del proceso de purificación, si la molécula obtenida es comparable con la original.

sucesión de proyectos con financiamiento público a los que accedió, un proyecto FONARSEC en el que lideró un consorcio público-privado junto a la Universidad Nacional del Litoral (UNL) para desarrollar una plataforma de proteínas recombinantes de muy alto peso molecular, que incluye moléculas de segunda generación como las denominadas “proteínas de fusión recombinante”, lo que redundó en el desarrollo del biosimilar del Etanercept. No obstante, estos esfuerzos no aseguraron el éxito de la trayectoria elegida en los tiempos esperados, en buena medida dada la fuerte rivalidad con otros grupos locales en el acceso a la preferencia regulatoria y con empresas multinacionales en términos de propiedad intelectual y acceso a la compra gubernamental. En un contexto de creciente incertidumbre regulatoria a nivel mundial, con una renovada estrategia de las empresas líderes mundiales de exigir pruebas clínicas en biosimilares, este grupo vio demorada la aprobación de comercialización de su primer biosimilar de segunda generación, que se dio recién a fines del año 2018.

Por su parte, en la primera mitad del año 2018 este grupo tuvo significativos cambios en la composición accionaria, con la salida del socio nacional –el Grupo Roemmers-, quedando bajo control completo de capitales alemanes¹⁵⁹. En este marco hubo una nueva reestructuración de funcionamiento, con deslocalización de la administración del grupo a la sede del *holding* “madre” en Montevideo, achicamiento de su plantel de I+D en su sede de Buenos Aires, y concentración de nuevas inversiones en su planta de producción de IFA de Santa Fe. Esto sugería que el lanzamiento de nuevas moléculas posiblemente no esté tan asociado al desarrollo interno como era la estrategia original, sin embargo hasta el momento –año 2023- los principales productos en etapa de desarrollo se siguen apoyando en las capacidades internas de desarrollo de clones.

Así, y en sintonía con lo planteado por las hipótesis específicas 1 y 2 de esta Tesis, este caso muestra la ambición de un *holding* farmacéutico de insertarse en forma autónoma como imitador temprano de biosimilares de segunda generación a partir de la centralización de EEB con experiencia en I+D y biosimilares de primera generación, y la articulación de circuitos y redes de I+D con instituciones públicas de CyT. Esta búsqueda de actuar como un capital parcialmente potenciado aún no se ha consolidado. Si bien el grupo logró una importante coherencia tecnoproductiva que permitió ampliar notablemente su producción de IFAs de primera generación, la apuesta al desarrollo altamente integrado de moléculas de segunda generación –que lo dotaba de una autonomía tecnología considerable- no dio frutos en los tiempos esperados, en gran medida debido a los cambiantes umbrales regulatorios de esta fase del paradigma biotecnológico, y del ciclo tecnológico de las proteínas recombinantes en particular. Sin embargo, el escenario aún está abierto, logró completar el desarrollo de una proteína de fusión recombinante, siendo el primer biosimilar de dicha molécula en comercializarse en la Argentina, que aún concentra un importante volumen de ventas¹⁶⁰ (Gutman, Lavarello, & Pita, 2021), lo

¹⁵⁹ El actual accionista mayoritario es el alemán Thomas Struengmann, cuya familia tiene participación accionaria en varias empresas farmacéuticas y biotecnológicas -incluida la EEB alemana Biontech-, y era la dueña hasta el año 2006 de la empresa de genéricos Hexal, cofundadora de Mega Pharma. Hexal luego fue vendida a la multinacional de origen suizo Novartis.

¹⁶⁰ Esto muestra que es clave en la elección de biosimilares a desarrollar el “ciclo de vida” esperado, es decir apostar a moléculas que, luego de caída su patente, no tengan un rápido reemplazo superador esperado.

que da margen para disputar ganancias extraordinarias al tiempo que se avanza en el desarrollo de nuevos biosimilares de segunda generación.

Desde el punto de vista de los vínculos establecidos en las etapas de I+D, este grupo articuló sucesivos circuitos de I+D entre sus EEB subsidiarias y varias instituciones públicas de I+D, gestionado financiamiento subsidiado por el sector público. Al mismo tiempo, una de sus principales características fue la institucionalización de algunos de estos vínculos, con la permanencia de un centro propio de I+D dentro de un importante laboratorio universitario de cultivos celulares¹⁶¹ en la ciudad de Santa Fe, conformando lo podríamos denominar una red local o regional de innovación y aprendizaje tecnológico. A su vez, si miramos el “circuito de la reproducción” (Levin, 2004), este grupo integró como activo clave la producción de IFAs, tanto de primera como de segunda generación, mientras que terceriza la etapa de formulación y llenado para el mercado interno, y expandió su capacidad para mercados de exportación en una subsidiaria radicada en Uruguay. A nivel nacional esto podría ser visto como un proto-subsistema de acumulación, sin embargo para liderar tal subsistema –i.e. para que exista la relación de dominación subsistémica- debiera consolidar su red propia de comercialización, activo complementario clave en lo cual ha avanzado significativamente tras comenzar vendiendo a través de licencias con otros grupos farmacéuticos nacionales.

7.2.2. La dinámica de las proximidades en la entrada secuencial de primera a segunda generación.

Nuevamente, como se realizó en el estudio de caso del Capítulo anterior, para el análisis de los entramados locales de aprendizaje tecnológico a partir de la categorías de las proximidades se realiza una división en tres ventanas temporales: el primer período -denominado T1- de Amega abarca desde el año 2005 hasta principios de la década de 2010, e involucra el desarrollo de biosimilares de primera generación; el T2 desde 2010 hasta 2019, período en que la firma encara el desarrollo de una molécula de segunda generación, el Etanercept; y el T3 corresponde al período más reciente, donde se buscan lanzar nuevos biosimilares de segunda generación.

¹⁶¹ El Laboratorio de Cultivos Celulares de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional del Litoral, cuya denominación actual es “Centro Biotecnológico del Litoral”.

Cuadro 7.2.2.1. Cambios en la configuración de proximidades.

Actores principales del entramado:	Imitación por entrada secuencial Amega - LCC (UNL) - FFyB(UBA) - CROs		
	T1 (biosimilares 1ra generación)	T2 (Etanercept)	T3 (otros biosimilares 2da gen)
Cognitiva	Intermedia	Alta	Alta
Geográfica	Intermedia	Intermedia	Intermedia/baja
Organizacional	Intermedia/alta	Intermedia/alta	Baja
Social	Intermedia	Alta	Intermedia
Institucional	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia
Impacto en entramado	Densificación	Densificación	Menor articulación

Fuente: elaboración propia.

En primer lugar se analiza lo ocurrido entre T1 y T2, que son los periodos de aumento de proximidad cognitiva entre el 2010 y 2020, para luego indagar las evoluciones desde el 2020 en T3. Los principales hallazgos son los siguientes:

1. En general se observa que las estrategias imitativas de biotecnológicos de 1ra y 2da generación aumentan la proximidad cognitiva, lo que se verá también en el caso de salto de etapas. En este caso de entrada secuencial, en T1, que corresponde al desarrollo y lanzamiento de biosimilares de primera generación, ya existe un grado importante de proximidad cognitiva, debido a que la firma Amega, a partir de la incorporación de las tres EEB –Zelltek, PC-Gen y Gema Biotech- tiene capacidad de absorción del desarrollo del clon de moléculas de primera generación para escalarlo, y la Universidad Nacional del Litoral, en especial el Laboratorio de Cultivos Celulares (LCC-UNL) -donde se incubó Zelltek-, tiene capacidad de bioprocesos. A su vez, también realizan actividades conjuntas de analítica de proteínas con la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA (FFyB-UBA). Lo anterior le permitirá a Amega en la etapa 2 avanzar hacia las moléculas más complejas, con el desarrollo del biosimilar de la proteína de fusión recombinante Etanercept, en donde tanto la firma como el LCC-UNL tienen capacidad de desarrollo del clon, que fue la clave de esta estrategia, y de escalado industrial. Esto configura una mayor proximidad cognitiva en T2. Sin embargo, para ciertas tareas de la analítica se recurrió a CROs internacionales.
2. En línea con lo planteado por Boschma, la co-localización no parece ser necesaria para el aprendizaje tecnológico en el desarrollo de biosimilares de primera y segunda generación -que implicó una disminución de la distancia cognitiva entre T1 y T2-, y entraron a jugar proximidades en otras dimensiones. Sin embargo, los entramados mostraron una proximidad geográfica intermedia, es decir a nivel nacional. En este caso

casi la totalidad de los actores involucrados en la trama estaban localizados o bien en Santa Fe Capital –Zelltek y LCC-UNL, literalmente co-localizados-, o bien en el AMBA - Gema Biotech, PC-Gen, FFyB-UBA, INTI-, mientras que en T2 hay una relación de provisión de servicios con una o varias CROs internacionales.

3. La proximidad organizacional, cuando se produce la disminución de distancia cognitiva entre T1 y T2, se mantiene en un nivel intermedio/alto de acuerdos de cooperación, a la par que Amega integraba verticalmente las tres EEB en T1 con refuncionalización de tareas. Esta proximidad organizacional intermedia se mantiene en T2 a partir de la continuidad de los acuerdos de colaboración y desarrollos conjuntos entre Amega y el LCC-UNL y la FFyB-UBA en el desarrollo del Etanercept. En particular el vínculo clave con el LCC-UNL muestra una proximidad intermedia-alta debido al desarrollo de una relación de largo plazo donde existe exclusividad o bien preferencialidad del LCC-UNL con la firma en el desarrollo de biosimilares.
4. La proximidad social aumenta: el conocimiento previo de los actores ya tenía un nivel intermedio en T1, porque existía conocimiento previo entre personal de Zelltek y el LCC-UNL, así como entre Gema Biotech y PC-Gen y la FFyB-UBA, mientras que en T2 se profundiza el conocimiento mutuo entre los grupos de trabajo de Santa Fe y Buenos Aires, alcanzado un nivel intermedio-alto en general.
5. Tomando a las reglas de apropiación y difusión del conocimiento como la dimensión institucional más relevante en este estudio, la existencia de reglas en común determina un nivel intermedio-alto en T1 y T2: existe flexibilidad para que los actores académicos realicen publicaciones, así como para explotar las ventajas comerciales de la imitación temprana, principalmente mediante secreto industrial, con incentivos alineados mediante acuerdos por los cuales el LCC-UNL recibe regalías por las ventas de biosimilares de la firma. A su vez, el espacio nacional -proximidad geográfica intermedia- determina un mismo marco aprobatorio y acceso a financiamiento preferencial, lo que está presente tanto en T1 como en T2 -consorcio Fonarsec para el desarrollo de plataforma de proteínas de muy alto peso molecular entre Amega y LCC-UNL-.

Pasando al análisis a partir de T3, es importante señalar que se combina la mayor madurez de la trayectoria tecnológica de primera y segunda generación de biosimilares con la emergencia de la tercera generación biofarmacéutica. En primera instancia Amega no inicia desarrollos en esta nueva generación de productos, sino que busca consolidar su posición en desarrollo y producción de biosimilares de segunda generación, hasta el momento manteniendo una alta integración de la etapa de I+D. A continuación los hallazgos de esta etapa:

6. Si bien hubiese sido esperable que vuelva a disminuir la proximidad cognitiva entre la empresa y las instituciones académicas como resultado de nuevas oleadas biotecnológicas y sus productos asociados, el hecho de que el grupo empresario haya optado por consolidar su posición en proteínas recombinantes de primera y segunda generación implica que se mantiene una elevada proximidad cognitiva, que en los sustancial se logró entre T1 y T2. Y si bien Amega recurre a la externalización en CROs e institutos universitarios de investigación de parte de la pre-clínica, la clínica y parte de

la analítica, la firma ya posee una alta capacidad de absorción. En definitiva esta empresa mantiene un alto nivel de coherencia en su base tecnológica a costa de asumir el riesgo de encerramiento cognitivo al no plantearse la incorporación de las generaciones de productos más recientes.

7. Lo anterior pospone el desafío de una menor proximidad cognitiva que implicaría la adopción de la generación de productos más reciente, y el grupo empresario puede responder con una menor proximidad geográfica, lo que también está asociado a la extranjerización de Amega por la salida del socio nacional –Roemmers- de la sociedad controlante Megalabs, que queda en manos de capitales alemanes, a partir de lo cual hubo cierta deslocalización de las actividades de I+D -en espacial de la que se realizaba en Buenos Aires- y sobre todo de actividades gerenciales que ahora se concentran en Montevideo.

Sobre esto último se debe comprender que la extranjerización de este grupo empresario está asociada en general a la dificultad de los grupos locales de sostenerse como imitadores tempranos en biosimilares ante la mayor madurez del ciclo de proteínas recombinantes de primera y segunda generación, que implica crecientes umbrales de inversión, tanto en manufactura como principalmente en materia regulatoria (por los requerimientos de ensayos clínicos, tanto en la Argentina por parte de la ANMAT, pero sobre todo en mercados extranjeros como Brasil y Europa). Aquí el capital potenciado hace valer su (muy) mayor capacidad financiera, y su capacidad regulatoria en mercados centrales (EEUU y Europa), adquiriendo las divisiones de biosimilares de grupos locales para sumar capacidad productiva. Sin embargo el caso de Amega tiene la particularidad de que su extranjerización está asociada a un grupo –Megalabs- que se puede caracterizar como tipo II de avanzada, a partir de su estrategia general asentada en el desarrollo, producción y comercialización de genéricos de síntesis química y biosimilares en mercados latinoamericanos, lo que parece configurar una forma concreta del proceso por el cual se da una cuasi-reproducción en el polo del capital reducido de la diferenciación general del capital -entre potenciado y reducido-.

Retomando los hallazgos en torno a las proximidades en T3:

8. La proximidad organizacional con las Universidades e institutos de CyT locales resulta menor, debido a que el vínculo organizacional quedó acotado a demandas puntuales más por contratos de prestación de servicios que por proyectos de desarrollo conjunto. Este aspecto se profundizaría en caso de virar la estrategia de I+D de Amega, pasando de un modelo donde se integra el desarrollo del clon a uno de adquisición a una CRO del exterior. Sin embargo hasta el momento se mantiene el modelo de alta integración, donde además de los vínculos de contratación de servicios de I+D en analítica y pre-clínica, existe un vínculo de largo plazo con una CRO para realización de ensayos clínicos.
9. De la misma manera, las proximidades social e institucional también disminuyen, pero solo hasta niveles intermedios. Lo vínculos personales a partir de conocimiento previo son clave en la elección de proveedores de servicios tecnológicos, sobre todo en la analítica, mientras que en la dimensión institucional la disminución es menos por las reglas de apropiación/difusión de conocimiento, cuya adopción flexible se mantiene en

T3 –de hecho la misma empresa recurre a la publicación científica del resultado de sus ensayos clínicos para validar sus productos en la comunidad médica-, y más por la pérdida de centralidad del espacio nacional. Sin embargo esto es aún potencial, y el grupo Amega continuó de hecho recibiendo crédito subsidiado tanto para ampliación de su capacidad productiva en Santa Fe, como para algunos proyectos de I+D asociados a la pandemia del Covid-19.

7.2.3. Principales enseñanzas a partir del caso de estudio sobre la dinámica de las proximidades.

Este caso muestra como la estrategia de un grupo empresario que buscó apalancarse en la centralización de varias EEB con el fin de afrontar el desafío de aprendizaje tecnológico para la entrada autónoma, temprana y secuencial en biosimilares de primera y segunda generación, implicó una configuración de proximidades cambiantes, en sintonía con la hipótesis general 2. Más particularmente, y en línea con la hipótesis específica 3, la proximidad geográfica a nivel local no fue condición necesaria ni suficiente, pero la construcción de una red a nivel intermedio –es decir nacional- fue la base habilitante que permitió resolver el problema de distancia cognitiva para el desarrollo de biosimilares de segunda generación, a partir de la combinación de una instancia organizacional jerárquica por la conformación del grupo empresario con integración vertical de las EEB en T1, y en simultáneo el establecimiento de vínculos organizacionales a un nivel intermedio, de desarrollo conjunto con el LCC-UNL y vínculo frecuente de provisión de servicios con institutos de universidades nacionales, basados también en lazos de confianza personal y alineamiento de incentivos sobre las reglas de difusión del conocimiento. Así, al movilizar la proximidad organizacional mediante adquisición y fusión de EEB, Amega logra aprovechar los aprendizajes previos de empresas e institutos de CyT co-localizados, lo que se ya desde el período T1, mientras que en el pasaje a T2 logra congeniar co-localización -en Santa Fe y en Buenos Aires- con una red nacional, y mayor peso de vínculos intermedios de co-desarrollo.

Esto respondió a las exigencias del ciclo de la tecnología de desarrollo y producción de proteínas recombinantes, marcado por el pasaje de la primera a la segunda generación. Son ciertos elementos de consolidación en esta trayectoria tecnológica los que permiten la estabilización de los umbrales de conocimiento, al tiempo que se aumentan los requisitos regulatorios. La dinámica de proximidades ante esta maduración tecnológica parcial se manifiesta en forma más clara en T3, lo que le permite al grupo empresario, a partir de la coherencia cognitiva adquirida en el pasaje de T1 a T2, externalizar etapas de procesos de I+D a partir de relaciones de menor proximidad organizacional, como la contratación de servicios puntuales de terceros. Se manifiesta también una clara dependencia de sendero, donde los vínculos personales previos, es decir niveles de proximidad social todavía al menos intermedios, explican en buena medida con cuáles organizaciones vincularse para proveerse de determinados servicios en la I+D.

Sin embargo, tal como señala la hipótesis específica 4, la posibilidad de consolidar la posición de capital parcialmente potenciado a partir de la imitación temprana requiere la capacidad de desarrollar y lanzar sucesivos biosimilares, y afrontar el desafío de las nuevas oleadas biotecnológicas y las nuevas generaciones de productos que va lanzando el capital potenciado a nivel del mercado mundial –en este caso las Grandes Empresas Biofarmacéuticas (GEBF)-. Esto implicaría la recreación del problema de convergencia de la base de conocimientos –es decir de

la ampliación de distancia cognitiva-, lo que no se da en este caso dado que el grupo empresario pospone el desafío y se concentra en consolidar la posición en biosimilares de primera y segunda generación. Esto se realiza con salida del socio nacional y control extranjero del grupo empresario madre, grupo centrado en el abastecimiento de productos farmacéuticos imitativos en Latinoamérica. Esta trayectoria empresarial, en riesgo de encerramiento tecnológico, parece ser una forma de una cuasi-reproducción de la estructura de diferenciación del capital al interior del polo del capital reducido, donde la filial nacional y su entramado de I+D asociado se integran en una estrategia imitativa a nivel regional sudamericano.

7.3. Caso 3. Entrada con salto de etapas a segunda generación de biosimilares.

7.3.1. Trayectoria empresarial y tecnológica de entrada con salto de etapas a segunda generación.

Este caso trata de una trayectoria que también desemboca en la entrada como imitador temprano de biosimilares de segunda generación, pero que se distingue de la anterior en que siguió una estrategia de salto de etapas, donde el salto incluye no solo el paso a la producción de biosimilares de segunda generación, sin pasar por la experiencia previa de manufacturar IFAs de biosimilares de primera generación, sino también saltar etapas en el desarrollo de producto, requiriendo alcanzar en forma rápida elevados umbrales regulatorios y reducir la elevada incertidumbre en el mercado a partir de una organización en red (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a).

Aquí el actor central es un grupo farmacéutico internacionalizado de capitales argentinos -el grupo Insud (ex grupo Chemo)-. Si bien la conformación de la unidad de negocios de biosimilares nace en 2009, con la adquisición en la Argentina de una pequeña EEB dedicada a la I+D en bioproceso, un factor clave en esta trayectoria fue el acceso a ciertas capacidades centrales previas al desarrollo de biosimilares, en pre-clínica y clínica, resultantes de la coordinación entre el grupo empresario y las universidades y hospitales con capacidades biomédicas en oncología, de las pruebas en animales y de la confección de los dossiers para la aprobación regulatoria, en el marco del desarrollo de otras proteínas oncológicas pequeñas para animales y humanos, y asociaciones con otras empresas en desarrollos de biológicos para salud humana y animal (Gutman & Lavarello, 2010).

Este caso involucra aprendizajes focalizados en bioprocesos, externalizando las etapas complejas de desarrollo de cultivos celulares, en particular del "clon" o línea celular, a fin de acelerar los tiempos de desarrollo en un mercado altamente volátil y disputado. Además, el hecho de que el grupo no haya incursionado previamente en biosimilares de primera generación¹⁶², le permitió incorporar nuevas tecnologías de bioprocesos, a diferencia de los casos de imitadores tempranos de primera generación y de entrada secuencial, en los que existían costos hundidos en plantas industriales basadas en tecnologías anteriores.

Así, en la etapa de desarrollo, esta estrategia se basó en la adquisición de clones -la línea celular en que las proteínas se producen- de anticuerpos monoclonales (AMC)¹⁶³, provistos por EEB internacionales con experiencia regulatoria en mercados con elevados estándares regulatorios.

¹⁶² Si bien el grupo contaba con capacidades previas en manufactura de biológicos de sanidad animal (vacunas), su experiencia en producción de IFA se basaba en pequeñas moléculas.

¹⁶³ Moléculas biotecnológicas de segunda generación, de muy alto peso molecular.

La compra de un clon requiere cierto grado de capacidades de absorción en secuenciamiento de ADN hoy accesibles, y en caracterización de analítica sin la cual el mismo no puede ser optimizado para la producción de drogas que cumplan con los requisitos regulatorios de eficacia y seguridad, y la necesidad de eficiencia de costos, por lo que el foco de aprendizaje principal ha sido la optimización del bioproceso. A partir de lo anterior, ya en la etapa de producción a escala industrial, la empresa incorpora nuevas técnicas de bioproceso descartables (*single use*) en las que pueden producir varios productos aprovechando “economías de alcance” (*scope economies*).

A diferencia de los modelos más integrados, esta estrategia se basa en una estructura organizacional flexible y un conjunto de capacidades lo suficientemente amplias para adaptarse al cambiante contexto tecnológico y regulatorio. En contraste con el caso de entrada secuencial y el de imitación temprana en primera generación en sus comienzos, esta firma priorizó un modelo en el que las relaciones de cooperación con la universidad y los equipos de investigación de los hospitales no involucraron la integración vertical, aunque mantuvo un claro liderazgo, logrando acceso a conocimientos en oncología molecular, mientras que el aprendizaje tecnológico y regulatorio fue posible gracias a su forma de organización en red internacionalizada. La red incluye socios internacionales para la formulación, relaciones contractuales con las CROs que proveen el clon y una fluida cooperación a nivel internacional que posibilita acelerar el proceso de desarrollo y aprobación regulatoria.

La adquisición de la *start-up* biotecnológica nacional anteriormente mencionada -PharmAdn-, le permitió avanzar rápidamente y desarrollar la primera planta productora de IFA para la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares, lo que fue financiado en parte por programas públicos, incluida la conformación de un consorcio público-privado junto a instituciones públicas de CyT financiado por el FONARSEC¹⁶⁴. En paralelo, el grupo avanzó en España a través de procesos de adquisiciones de empresas que le permitió contar con una planta productora de IFA de gran escala y posteriormente una planta de formulación y llenado, reorganizando las unidades de Argentina y España en una única subsidiaria especializada en biotecnología -Mabxience-, con el objetivo de comercializar biosimilares a nivel internacional. Mientras, por fuera de esta unidad de negocios, y en articulación con la compra pública de vacunas, el grupo conformó un *joint-venture* -que lidera- junto con otros capitales nacionales y empresas multinacionales (EMN) para la transferencia de tecnología en vacunas desde estas últimas y su formulación en la Argentina, lo cual lo dotó de capacidad en formulación y llenado de biológicos para los monoclonales producidos en este país. En la práctica este *joint-venture* -Sinergium Biotech- funciona como CMO en la producción de vacunas de las EMN, pero además su capacidad instalada de formulación de biológicos se convirtió en un valioso activo dentro de la red de subsidiarias del grupo que incursionan en biotecnología.

Esta estrategia de aprendizajes y adopción tecnológica acelerados, con técnicas y formas de organización flexibles en el marco de un grupo empresario con forma de red, resultó ser muy efectiva, sobre todo en la Argentina, donde logró tempranamente la aprobación de dos biosimilares de AMC, en 2014 y 2016, disputándole el mercado palmo a palmo a una de las GEBF

¹⁶⁴ Consorcio del que participaron el Laboratorio de Oncología Molecular de la Universidad Nacional de Quilmes, el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo y el INTI.

más grandes del mundo, propietaria de las moléculas originales¹⁶⁵, logrando en unos pocos años participaciones en el mercado local de entre el 40% y el 50% de dos de los mayores *blockbusters* de la segunda generación de biotecnológicos (Gutman, Lavarello, & Pita, 2021), mientras que avanzó -con más retraso- en la aprobación de biosimilares en Europa, y también en la transferencia y licenciamiento de tecnología a empresas de Brasil para acceder a dicho mercado. En el caso de uno de los biosimilares de AMC desarrollados, el Bevacizumab, lograron el hito de la aprobación regulatoria en las agencias con mayores exigencias en países centrales: la FDA, la EMA y la agencia regulatoria de Japón, aunque no alcanzaron a entrar tempranamente, debiendo lidiar en estos mercados con una intensificada competencia que presiona sobre los márgenes de ganancia.

A partir de lo expuesto, podemos decir que este caso es el único de los anteriores que, en sintonía con la hipótesis específica 2 de este trabajo, se encontraba operando a fines de la década de 2010 como un capital parcialmente potenciado a partir de la imitación temprana de medicamentos biotecnológicos, a un nivel quizás solo comparable con el caso de imitación muy temprana en primera generación -Biosidus- durante la década de 1990 y primeros años 2000, pero con diferencias sustanciales en el modo de organización y gestión productiva, y de generación y apropiación de resultados del conocimiento. En contraste con aquel caso de marcada internalización de etapas de I+D y productivas, en una fase muy temprana del paradigma biotecnológico, con una estrategia que la asemejaba a las EEB innovadoras, o de capital tecnológico, este caso siguió una estrategia similar a la de los grandes capitales potenciados del sector, a partir de una estructura en red que permitió diversificar el riesgo, externalizando las etapas de mayor incertidumbre. Esto en buena medida gracias a que el estadio del paradigma biotecnológico -y de la trayectoria tecnológica de medicamentos recombinantes- y la división funcional y social del trabajo en el sector al momento de su entrada lo permitieron. De esta manera lideró múltiples circuitos de I+D, con distintos objetivos puntuales, muchos por fuera del campo de los biosimilares, pero que el grupo logró que aporten con coherencia a los proyectos de su unidad de biosimilares de segunda generación.

Si bien inicialmente era incierto el papel que iba a jugar cada localización en el circuito productivo internacional del grupo (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a), la exitosa inserción temprana en la Argentina le permitió financiar con fondos propios una segunda planta productiva de IFA en el país, con una escala significativamente mayor, en un período -años 2016 a 2019- donde el financiamiento público disminuyó notoriamente. Estas capacidades en bioproceso permitieron la inserción como CMO del IFA de la vacuna anti-covid en la cadena producción de una GEBF multinacional, vacuna basada en la plataforma tecnológica de vector viral recombinante¹⁶⁶, y más recientemente la selección por parte de la OPS¹⁶⁷ para transferencia

¹⁶⁵ Disputa signada por el fuerte lobby sobre la agencia regulatoria, donde las EMN exigen extensos ensayos clínicos para asegurar la comparabilidad, mientras que los grupos nacionales sostienen que los avances en caracterización analítica tornan prescindibles la mayoría de los ensayos clínicos exigidos, con excepción de los de inmunogenicidad, al mismo tiempo que existen presión y demandas legales sobre los derechos de propiedad intelectual, y en este caso en particular una fuerte disputa de impugnaciones cruzadas en las licitaciones públicas de estos medicamentos de alto precio.

¹⁶⁶ Se trata de la producción del IFA de la vacuna Oxford-AstraZeneca, a partir de la transferencia de tecnología a Mabxience sobre producción de adenovirus recombinantes como vector del código genético del antígeno de interés -la proteína Spike del SARS-Cov-2-.

¹⁶⁷ Organización Panamericana de la Salud.

de tecnología de vacunas de ARN mensajero. Estas experiencias, más allá de las ganancias obtenidas por su rol productivo (para nada despreciables en el caso de la vacuna de vector viral)¹⁶⁸, le permitieron adquirir capacidades en forma muy temprana en nuevas plataformas tecnológicas de cara a potenciales nuevas oleadas de productos biotecnológicos. En simultáneo, la pandemia permitió observar cómo este grupo opera nuevamente como centralizador de un conjunto de emprendimiento biotecnológicos más allá de los biosimilares, con diverso grado de compromiso de capital¹⁶⁹.

A principios de los 2020 esta estrategia parecía haber revelado tanto su potencial como sus límites, al menos en el corto y mediano plazo. La entrada temprana al mercado de biosimilares de AMC argentino y de otros países de la región, y las consiguientes capacidades en bioproceso que permitieron su inserción como CMO del IFA de vacunas de vector viral en el subsistema de acumulación de una GEBF en el contexto de la pandemia, sumado a la entrada más tardía en mercado centrales como el Europeo, lo dotaron una significativa capacidad de acumulación que le permitió a la firma aumentar considerablemente su capacidad productiva tanto en la Argentina como en España, y así y todo no alcanzó los umbrales de recursos financieros necesarios¹⁷⁰ para el desarrollo y lanzamiento de nuevos biosimilares de segunda generación en los mercados más importantes -EEUU y Europa-, con mayores requerimientos de ensayos clínicos, ante lo cual el grupo decidió buscar un socio para capitalizar la empresa que tiene a cargo el negocio de biosimilares –Mabxience-.

Lo anterior pone de relieve tres fenómenos entrelazados. Por un lado, y en sintonía con la hipótesis específica 1, reafirma y reproduce en general la diferenciación primaria entre el capital plenamente potenciado y el reducido, pero además resalta la forma de barreras de entrada móviles que impone el capital potenciado, no sólo para evitar la mutación de empresas tipo II a tipo III, sino también para capitales tipo de II de avanzada a partir de estrategias imitativas, y por lo tanto competidoras del capital potenciado. En segundo lugar muestra el carácter transitorio de las oportunidades de entrada para nuevos jugadores asociadas a nuevas oleadas de productos, en este caso la proteínas recombinantes de segunda generación, donde inicialmente los umbrales de adelanto de capital son todavía relativamente alcanzables para firmas de países emergentes como Argentina que tengan acceso a una sólida infraestructura de CyT; y en tercer lugar, queda en evidencia el carácter limitado de este espacio de acumulación cuando permanece mayormente restringido al mercado interno argentino. Sin acceso a mercados de mayor volumen, como el brasilero o el de países centrales, los grupos locales no pueden alcanzar los crecientes umbrales de inversión mínima para el lanzamiento de nuevas biosimilares ante la creciente exigencia de ensayos clínicos, es decir no se pueden sostener el tiempo como capitales parcialmente potenciados a partir de la imitación temprana.

¹⁶⁸ Operando como CMO regional en el subsistema de acumulación de la EMN propietaria de la vacuna.

¹⁶⁹ El caso más destacado es una nueva empresa biotecnológica -Inmunova-, hoy bajo control del grupo, que desarrolló y logró aprobar en la Argentina un tratamiento innovador contra el Covid-19 grave, pero el grupo también participó en desarrollos de test de diagnóstico e integró uno de los proyectos locales de desarrollo de vacuna anti-covid.

¹⁷⁰ Puede postularse como hipótesis que el acceso muy limitado al mercado brasilero, solo logrado en alguna molécula puntual a través de un socio local, hace que el mercado regional sudamericano no tenga la escala necesaria para acumular estos recursos financieros.

Este proceso concluyó en la venta en el año 2022 de la mayoría accionaria de la EEB Mabxience que concentra la unidad de negocios de biosimilares del grupo. La empresa adquiriente es una GEBF de origen alemán, cuya principal unidad de negocios es la provisión de equipamiento e insumos médicos¹⁷¹, mientras que su unidad biofarmacéutica en términos de facturación no está entre las principales a nivel mundial –no integraba el top 50 hasta el año 2021-. Precisamente en el marco de una estrategia que busca expandir la presencia de este grupo empresario alemán en el sector biofarmacéutico, se realiza la adquisición de la EEB Mabxience, debido principalmente a su capacidad productiva de IFA biotecnológicos, complementando las capacidades que posee la GEBF adquiriente en el área de desarrollo de biosimilares y también, aguas abajo, en las etapas regulatoria y de comercialización en diversos mercados. De esta manera, si bien Mabxience conserva forma jurídica de empresa independiente, y de hecho el grupo Insud retiene parte de la propiedad accionaria, y hasta la fecha¹⁷² no hubo cambios importantes en el personal de gerencia –mantuvo su CEO global-, esta EEB se encuentra en pleno proceso de integración en el subsistema de acumulación de la GEBF, funcionando como CDMO –empresa de desarrollo y manufactura por contrato-.

Por último, cabe agregar una consideración al análisis del carácter “limitado y transitorio” de este espacio de potenciación parcial. El éxito de este grupo en biosimilares de AMC estuvo asociado a que logró acceder en forma privilegiada al sistema de ciencia y tecnología argentino, y en menor medida al español, lo que puso en valor a partir de su estructura productiva internacionalizada. Por lo tanto, la posibilidad de sostener su capacidad de diferenciación tecnológica parcial ante la entrada de nuevos competidores en biosimilares y ante los nuevos productos y (bio)tecnologías que lleguen al mercado, o una potencial mutación a partir de desarrollos innovadores, está asociada al dinamismo y densificación de dicho sistema nacional de innovación, lo que implica riesgos en casos de estrategias que releguen sistemáticamente las capacidades de los distintos actores locales -incluyendo las instituciones públicas de CyT-, o de factores externos al grupo que debiliten dicho sistema. Estos riesgos de desacople del sistema de CyT local se profundizan a partir de la venta de la mayoría accionaria de Mabxience a la multinacional alemana Fresenius en el año 2022, aunque el grupo aún tiene la posibilidad de rearmar la trama para la absorción de nuevas plataformas tecnológicas.

7.3.2. Dinámica de las proximidades en la trayectoria de salto de etapas a segunda generación.

La división en tres ventanas temporales para la trayectoria de salto de etapas liderada por Insud es la siguiente: T1 es la etapa de las primeras asociaciones de firmas del grupo con la Universidad Nacional de Quilmes y otras instituciones de CyT en la década del 2000, todavía sin ingresar en producción biotecnológica, y luego T2 corresponde al ingreso en biosimilares de segunda generación (Rituximab y Bevacizumab) entre 2010 y 2019. T3, los últimos años, estuvo marcado por la incorporación de Mabxience como productor de IFA de vacuna anticovid en base a adenovirus recombinante, y acuerdos de transferencia de tecnología en ARN mensajero, y por un importante cambio organizacional a partir de la extranjerización de la EEB Mabxience en el año 2022.

Cuadro 7.3.2.1. Configuración de las proximidades en tres ventanas temporales.

¹⁷¹ Es líder mundial en productos y servicios para hemodiálisis.

¹⁷² Octubre de 2023.

Actores entramado:	Imitación por salto de etapa INSUD-Universidades-Hospital Roffo –INTI-CDO internacional		
Tipo Proximidad	T1 (desmopresina)	T2 (biosimilares 2da generación)	T3 (vacunas AdVr, ARNm, nuevos biosimilares)
Cognitiva	Baja	Intermedia	Intermedia/baja
Geográfica	Alta	Intermedia/Baja	Baja
Organizacional	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia/baja
Social	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia
Institucional	Intermedia	Intermedia	Baja
Impacto en entramado	Densificación	Densificación	Menor articulación

Fuente: elaboración propia.

Se comienza el análisis entre T1 y T2, que son los periodos de aumento de proximidad cognitiva entre el 2000 y 2016, para luego indagar las evoluciones desde el 2020 en T3. A continuación se enumeran los principales hallazgos:

1. Las estrategias imitativas de biotecnológicos de segunda generación aumentan la proximidad cognitiva. En este caso de salto de etapas, en T1 la proximidad cognitiva es baja, el grupo empresario no tiene capacidades en ADN recombinante¹⁷³ y sí las tienen los institutos de CyT con las que se vincula a nivel nacional en el caso de la desmopresina, como la Universidad Nacional de Quilmes -en especial el Instituto de Oncología Molecular (IOM- UNQ)-, capacidades que posee a escala de laboratorio, y en el caso del racotumomab el Centro de Inmunología Molecular de La Habana, que tiene capacidad de desarrollo y producción a escalada industrial de IFA biotecnológicos. Así en T1 desarrollan por síntesis química orgánica una molécula pequeña, la desmopresina¹⁷⁴, para lo que recurren al conocimiento de la UNQ-IOM, mientras lideran un consorcio de I+D para una vacuna terapéutica para el cáncer de pulmón, donde las instituciones de CyT locales se centraron en las tareas de identificación del blanco celular, el CIM desarrolló el AMC, y la firma ELEA llevó adelante tareas en las fases pre-clínicas, clínicas, de registro, y comerciales. Insud empieza a adquirir capacidades en bioproceso recién en T2 con moléculas más complejas, en el desarrollo de anticuerpos monoclonales como Rituximab y Bevacizumab, a partir de la adquisición de la EEB PharmaAdn, que luego integraría en Mabxience. Así, llega a una proximidad cognitiva intermedia con la UNQ y el INTI, y con aprendizajes en optimización de línea celular a partir de la relación con una CRO proveedora internacional del clon de los AMC, lo que terminará siendo el vínculo clave de esta estrategia.

¹⁷³ Solo parcialmente en formulación.

¹⁷⁴ Un péptido análogo de la hormona antidiurética.

2. Al igual que el planteo de Boschma, la co-localización no parece ser necesaria para la reducción de la distancia cognitiva que implica el proceso de aprendizaje tecnológico - al menos en T1 y T2-, pero influyeron las proximidades en otras dimensiones. Los entramados mostraron una proximidad intermedia a nivel nacional a la par que avanzaban en el aprendizaje tecnológico, pero en el caso de INSUD de salto de etapas ya desde T1 existían vínculo con el exterior, en parte por la estructura organizacional internacionalizada, pero también por los desarrollos el exterior por parte de terceros, como CIM-La Habana para el Racotumomab, mientras que existió una proximidad geográfica alta en el desarrollo de la Desmopresina. Luego hay una disminución de la proximidad geográfica de intermedia/alta a intermedia/baja en T2, cuando INSUD logra los aprendizajes en bioproceso. Importa el clon de los AMC y eso le permite avanzar en el proceso de aprendizaje tecnológico local en optimización y bioproceso industrial.
3. La proximidad organizacional, cuando se produce la disminución de distancia cognitiva entre T1 y T2, aumenta o se mantiene en un nivel intermedio de acuerdos de cooperación, a la par que Insud integraba verticalmente una EEB -PharmaAdn- con refuncionalización. La proximidad organizacional intermedia fue un rasgo distintivo en T1 de este entramado, a partir de una red de acuerdos de colaboración y desarrollos conjuntos, que permitió al grupo Insud ir adquiriendo capacidades de diverso tipo y complementarias -pre-clínica, clínica, regulatoria, formulación de biológicos, producción de péptidos, licenciamientos y acuerdos de comercialización- al posterior desarrollo de biosimilares de segunda generación. Así, en T2 hay un claro aumento de la proximidad organizacional, con integración en Argentina y España de EEB que se especializan en bioproceso, aunque no llega a ser un modelo completamente integrado y se mantiene el nivel de acuerdos de desarrollo conjunto con actores externos como la UNQ, el Instituto Roffo, y en menor medida el INTI (que participa del proyecto Fonarsec para anticuerpos monoclonales), mientras que se recurre a un vínculo contractual de mercado con la CRO que provee el clon.
4. En cuanto a la proximidad social, ya existía conocimiento previo entre algunos de los actores en T1, por ejemplo entre investigadores de la UNQ y empresas del grupo Insud (llamado Chemo por entonces), mientras que este era presumiblemente más bajo con otros actores de la red. Esta proximidad social tiende a crecer a medida que se produce el aprendizaje tecnológico llegando a intermedio/alto, y posiblemente la mayoría de los actores de la red a nivel nacional se conocían en el transcurso de T2, aunque esa proximidad es casi seguramente baja en el caso de la relación con la CRO internacional.
5. Tomando a las reglas de apropiación y difusión de los resultados del conocimiento como la dimensión institucional más relevante en este estudio, la existencia de reglas en común en todos los casos aumenta a un nivel intermedio en la mayoría de los casos: siempre existió flexibilidad, esto fue así desde T1, donde incluso la UNQ ya optaba por recurrir al patentamiento y la búsqueda de socios para desarrollos comerciales. Aquí el espacio nacional, es decir una proximidad geográfica intermedia, si bien tiene un rol relevante en T1, se vuelve especialmente determinante en T2, al definir un mismo marco aprobatorio y criterios de acceso a financiamiento preferencial que inducían el

alineamiento de incentivos tanto de la firma como de las instituciones de CyT, en el marco de los consorcios Fonarsec, mientras que la proximidad institucional en términos de reglas de apropiación del conocimiento es directamente alta en el caso del vínculo de la firma con la CRO internacional proveedora del clon.

Luego, a partir de T3, se combina la mayor madurez de la trayectoria de primera y segunda generación de biosimilares con la emergencia de la tercera generación biofarmacéutica, y la venta de la mayoría accionaria de la EEB Mabxience, por la que esta firma pierde centralidad en la trama bajo estudio.

6. Entonces, según el ciclo de vida tecnológico se esperaba que vuelva a disminuir la proximidad cognitiva entre la empresa y las instituciones académicas como resultado de nuevas oleadas biotecnológicas y sus productos asociados, como la edición génica, terapias celulares, las nuevas vacunas ARNm, o la incorporación de nuevas oleadas TIC asociadas al procesamiento en la nube y el análisis de grandes bases de datos, algo que se puede plantear a modo aun exploratorio. En este caso el desafío particular pasa por la incorporación de técnicas de bioproceso de productos de tercera generación, como el caso de vacunas de ARN mensajero, y en menor medida la transferencia en tecnología de producción en base vector viral recombinante.
7. Sin embargo, por la superposición de trayectorias tecnológicas debe distinguirse entre lo que viene sucediendo, por una lado, en el caso de los AMC, donde al principio de T3 la proximidad cognitiva aumenta con la internalización por parte de la firma de la etapa de desarrollo de clones en su filial de León (España), mientras que por otro lado adquirió capacidades y experiencia productiva del IFA en vacunas de vector viral mediante transferencia tecnológica de una GEBF, al tiempo que está desarrollando capacidades de absorción en tecnología de ARNm.
8. Pero la dimensión cognitiva está atravesada en T3 por un profundo cambio organizacional –ver más adelante-, a partir de la venta de Mabxience. Dado que el referente empírico de este caso es la trama cambiante de actores liderada por el grupo Insud, al quedar la EEB Mabxience bajo comando de la GEBF Fresenius, y por la tanto dejar de ocupar el lugar central de la trama bajo análisis, la proximidad cognitiva resultante es más baja, de un nivel bajo-intermedio. No es directamente baja porque persiste capacidad de absorción dado que si bien Insud ya no controla plenamente la capacidad de bioproceso industrial de IFAs recombinantes, sí posee capacidades en gestión de desarrollos clínicos y pre-clínicos, en regulatoria y comercialización a partir de la EFN¹⁷⁵ Elea-Pheonix, de formulación de biológicos a partir de su participación en la EEB Sinergium Biotech, y de I+D a partir de NEBs en las que posee participación accionaria¹⁷⁶.
9. En cuanto a la dimensión geográfico espacial, la menor proximidad cognitiva por la emergente tercera generación de biomedicamentos lejos de estar acompañada de una

¹⁷⁵ Empresa Farmacéutica de origen Nacional (EFN), subsidiaria del grupo Insud.

¹⁷⁶ Como el caso de Inmunova.

proximidad geográfica intermedia o alta (nacional o regional), se ve acompañada de una menor proximidad geográfica, dado que Mabxience, subsidiaria clave de Insud que concentra sus capacidades en bioproceso de IFA biotecnológicos, se extranjeriza con la entrada de la GEBF Fresenius, y ha comenzado a afrontar el renovado desafío de la convergencia mediante contratos de transferencia tecnológica con firmas internacionales.

Como se mencionó anteriormente, el proceso de extranjerización está asociado a la dificultad de los grupos locales de sostenerse como imitadores tempranos en biosimilares ante la mayor madurez de del ciclo de proteínas recombinantes de primera y segunda generación, lo que implica crecientes umbrales de inversión, tanto en manufactura como principalmente en regulatoria -en especial ensayos clínicos-, a lo que se suman los mayores umbrales de I+D asociados a las nuevas oleadas biotecnológicas. Tal como fuera mencionado en el caso de estudio anterior, aquí también el capital potenciado hace valer su mayor capacidad financiera y regulatoria en mercados centrales (EEUU, Europa, Japón), adquiriendo las divisiones de biosimilares de grupos locales, en este caso Mabxience del grupo Insud, con sus sedes en Argentina y España.

10. La proximidad organizacional con las universidades locales resulta menor, debido a que ya no hay vínculo organizacional, o bien estos vínculos están acotados a demandas puntuales, más por relaciones de prestación de servicios que por proyectos de desarrollo conjunto. Subsiste un conjunto de vínculos intermedios a partir de acuerdos de docencia y pasantías con las Universidades y Mabxience, pero la gran novedad en la dimensión organizacionales precisamente la venta de la mayoría accionaria de esta EEB en el año 2022. Considerando este cambio, la proximidad organizacional entre los actores principales de la trama queda un nivel bajo, o bien intermedio bajo.
11. De la misma manera, las proximidades social e institucional también disminuyen. Nuevamente, en la dimensión institucional menos por las reglas de apropiación /difusión de conocimiento, y más por la pérdida de centralidad del espacio nacional, sobre todo de las instituciones de financiamiento preferencial. En el caso de la dimensión social la disminución de la proximidad es menos pronunciada. El cambio de manos de Mabxience, mientras no exista un significativo recambio del personal de los distintos actores de trama, no ha alterado las relaciones de confianza personal.

7.3.3. Principales hallazgos del caso.

Este caso sigue la trama generada en torno a la estrategia de entrada al segmento de medicamentos biotecnológicos de un grupo farmacéutico nacional internacionalizado. Como fuera desarrollado en la sección 2.1., muestra como un grupo empresario asentado en países periféricos semi-industrializados intentó aprovechar la ventana móvil abierta por el paradigma biotecnológico, que en término de productos estaba virando a comienzos de los 2000 de la primera a la segunda generación de biomedicamentos. En línea con la hipótesis general 1, la estrategia imitativa temprana reprodujo el proceso de diferenciación del capital, tanto en relación a las GEBF innovadoras, como en el rol de capital parcialmente potenciado a partir de la articulación de múltiples circuitos de I+D, desde la desmopresina hasta los anticuerpos

monoclonales, que permitieron ir desarrollando las capacidades de absorción que permitió el éxito de la entrada acelerada por salto de etapas mediante la adquisición del clon de los AMC.

También la trayectoria transcurre en sintonía con la hipótesis específica 3 sobre el requerimiento transitorio de proximidad geográfica como habilitante del resto de la proximidades, aunque deja como posibilidad de cualificación de la misma el hecho que una vez adquiridas diversas capacidades complementarias clave a partir de la articulación con institutos de CyT locales, en T2 la clave de la estrategia fue el vínculo con una empresa en el exterior.

Pero quizás la más distintivo de este caso es como en T3 coinciden la maduración de una trayectoria tecnológica y la emergencia de un nuevo ciclo, lo que implica mayores umbrales de I+D del nuevo ciclo –plataformas de ARNm, terapias génicas, entre otras-, y de inversión mínima inicial y regulatorios del viejo ciclo -biosimilares de primera y segunda generación-. Sin embargo, en contraste con la hipótesis específica 4, al vender la mayoría del capital de Mabxience a un grupo multinacional -y acceder potencialmente a tecnología extranjera en ARNm y otras de tercera generación- se amplía la distancia geográfica y disminuye la proximidad organizacional con las organizaciones de CyT nacionales. Es clave entender que este proceso de variación de proximidades en sus distintas dimensiones para afrontar el aprendizaje tecnológico está relacionado a un cambio en el modo de asimilación de la tecnología, virando de la imitación creativa hacia la adopción oportuna mediante transferencia. Este es un proceso en desarrollo, la trama de imitación temprana de moléculas de segunda generación se desarmó, pero aún está por verse la trayectoria de absorción de nuevas biotecnología por parte del grupo líder. Si algunas tendencias incipientes –como la transferencia de tecnología en ARNm- se consolidara, potencialmente podría existir un cambio en el fenómeno para el cual son condiciones las proximidades: de ser condiciones para la imitación temprana pasan a ser condiciones para la adopción oportuna por transferencia tecnológica.

Un aspecto a tener en cuenta que puede relativizar lo señalado anteriormente, aunque lo central del argumento se mantiene, es que en este caso, a diferencia del de Amega e incluso del de Biosidus, no se extranjerizo el grupo empresario completo, sino sólo la división de biosimilares (Mabxience), con lo cual el grupo líder de la trama retiene un conjunto de empresas que han acumulado una importante cantidad de capacidades en biotecnología, como formulación de biológicos y producción de vacunas en el caso de Sinergium, Elea y su amplia experiencia en regulatoria, incluyendo clínica y pre-clínica y su red de comercialización, nuevas empresas biotecnológicas innovadoras como Inmunova, entre otras, lo que le permite eventualmente rearmar su trama, si bien no controla la fase de producción IFA -aunque permanece como socio minoritario aquí-.

Capítulo 8. Reflexiones en base a los casos de estudio. La dinámica de las proximidades como manifestación territorial de la diferenciación tecnológica del capital y su desenvolvimiento en el ciclo del paradigma biotecnológico.

8.1. Introducción.

Hasta este punto, en la Tesis se han abordado los diferentes objetivos específicos a partir de las hipótesis de trabajo que se desprenden de la propuesta teórica. En primer lugar, esto permitió el análisis del proceso de diferenciación tecnológica del capital en el sector biofarmacéutico a nivel mundial en el marco del desenvolvimiento del paradigma biotecnológico moderno, y la caracterización del sector en la Argentina. Estas son condiciones de contexto fundamentales – explicativas- de los tres estudios de caso que se hicieron posteriormente, para estudiar el desempeño de los entramados locales a partir de la categoría de las proximidades. Como punto de llegada de este proceso, el presente capítulo busca en una visión de conjunto de los tres casos estudiados, del análisis de sector a nivel mundial y local, y de la discusión teórica presentada, reflexionar sobre los objetivos generales y específicos de la Tesis.

La primera sección recoge los resultados del estudio de casos contrastándolos con la hipótesis específica 1 y 2, referidas a la doble diferenciación. En el mismo sentido, se comparan las configuraciones de proximidades empíricas entre sí y con la configuración que se desprende de las hipótesis específicas 3 y 4. De esta manera se está realizando una cualificación de las hipótesis conforme el diseño metodológico de esta Tesis. Esto lleva directamente al siguiente punto -que se aborda en la sección 2-, las discusiones y reflexiones que se abren sobre las categorías y conceptos teóricos –el objetivo específico 3-. Para intentar ser más claros, esto se presenta en subsecciones referidas a tres ámbitos principales del marco teórico que se quieren enfocar, ámbitos que igualmente se entrecruzan. Es que ya se está en una etapa del estudio con la plenitud de las determinaciones propuestas.

Finalmente, la tercera sección de este capítulo enfrenta explícitamente la cuestión del desarrollo económico. En primer lugar plantea la cuestión desde un nivel general, referida a cómo pueden vincularse los interrogantes y objetivos de este trabajo a la temática general del desarrollo económico. Se resaltan los elementos principales que vinculan estos ámbitos. Una segunda subsección busca explicitar la discusión desde un ámbito periférico del sistema capitalista, lo que permite situar la discusión del desarrollo argentino. Por último, se discuten algunas implicancias de sostener y fortalecer los entramados biotecnológicos en salud humano, y el rol de la política pública en ello.

8.2. Comparación entre las hipótesis, generales y específicas, y el patrón que surge de los casos de estudio. Explicación de las divergencias.

En el análisis de cada uno de los tres casos de estudio, en los Capítulos 6 y 7, cumpliendo con el plan de trabajo establecido por la estrategia metodológica, ya se examinó dónde se cumple el patrón de hipótesis que se desprenden de la propuesta teórica, y dónde se apartan las trayectorias empíricas. Lo que se analiza aquí es cómo la visión de conjunto de las tramas -es decir, una contrastación de patrones simultánea entre los tres casos y la hipótesis- ayuda a entender porque hay casos que parecen apartarse del patrón de las hipótesis.

8.2.1 Hipótesis específica 1. Diferenciación entre las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) multinacionales y los grupos farmacéuticos de origen nacional que incursionan en el mercado de biosimilares.

En cuanto a la hipótesis específica número 1, que es en el fondo la diferenciación entre el capital tecnológicamente diferenciado en forma plena y el capital diferenciado simple, o reducido, se cumple manifiestamente en los tres casos –esto asociado al criterio de selección-. Los grupos líderes de las tramas son capitales reducidos en todos los periodos, incluso en el caso de Amega en T3 como parte del holding Megalabs. Sin embargo, lo interesante es ver qué sucede con la búsqueda potenciación parcial de esos capitales, que los transforma en Tipo II de avanzada a partir de la imitación temprana y creativa. Los tres casos, por criterio de selección, tienen alguna etapa en la cual los proyectos de imitación creativa fueron exitosos, y la realización en el mercado de sus productos derivados permitió, presumiblemente¹⁷⁷, ganancias extraordinarias compatibles con la de capitales tipo II de avanzada. Pero así como en el capital plenamente potenciado no se trata del éxito de una innovación en singular, sino de la capacidad de renovar sistemáticamente la capacidad de acumulación extraordinaria a partir de reiteradas innovaciones, ¿en los casos analizados se trata de capitales que operaron momentáneamente como parcialmente potenciados y luego dejaron de serlo, o fueron procesos que llegaron a consolidar la potenciación parcial? Incluso, ¿hasta qué punto puede afirmarse que dicha diferenciación sucedió?

Hay dos respuestas posibles: *i)* lo lograron transitoriamente, Biosidus durante los años 1990 y primeros 2000 a partir del lanzamiento sucesivo de biosimilares de primera generación, y que luego entró en riesgo de perder su condición de capital parcialmente potenciado al no entrar en el mercado segunda generación (y por la no llegada al mercado de otros proyectos de I+D); Insud desde la segunda mitad de los 2010, a partir de la exitosa inserción como imitador temprano de anticuerpos monoclonales (lo que también le abrió el negocio de ser CMO en el caso de la vacuna de AstraZeneca contra el Covid-19), hasta que la venta de esta unidad de negocios a una GEBF culmina la etapa de acumulación extraordinaria a partir de biosimilares, y se inicia una nueva búsqueda más bien vía transferencia y licenciamiento que es aún incipiente; y por último Amega que lo logró más limitadamente que los casos anteriores, tanto en primera generación como en segunda generación. La otra posible respuesta es que, *ii)*, ninguno de los tres casos pudo consolidar la potenciación parcial en sentido fuerte (o quizás solo Insud, dependiendo de qué suceda en su etapa post-Mabxience), y que la inserción temprana y transitoria es la forma que adopta la competencia en este sector, que culmina con la reducción de los capitales simples por parte del capital plenamente potenciado, sea por las crecientes barreras a la entrada regulatorias, y los crecientes umbrales de adelanto de inversión financiera necesaria, como por

¹⁷⁷ Esta presunción se basa en lo explicado en el apartado sobre el segmento de mercado de los biosimilares del Capítulo 4. Empero, comprobar para cada caso concreto si efectivamente se realizó una ganancia extraordinaria implicaría acceder a los balances e información contable de las empresas, y, a partir de la estructura temporal de erogaciones e ingresos, estimar la tasa de ganancia mercantil de los proyectos de biosimilares, comparándola con una estimación de la tasa de ganancia promedio del estrato de empresas farmacéuticas nacionales productoras de genéricos de síntesis química, licenciatarias comerciales, y productoras de biosimilares, en un período comparable, es decir la tasa de ganancia idiosincrática del estrato de empresas de capital reducido simple de este sector en la Argentina. Una aproximación a cómo realizar este cálculo en forma consistente con el marco conceptual del capital diferenciado puede encontrarse en Levin y Kicillof (1999).

la capacidad de ejercer el poder centralizador vía fusiones y adquisiciones del capital potenciado. Esto está directamente vinculado con la discusión sobre las posibilidades para el desarrollo económico de un país periféricos como la Argentina que se abordan en la sección 3.

8.2.2. Hipótesis específica 2. Diferenciación entre los grupos biofarmacéuticos líderes de origen nacional y el conjunto de empresas e instituciones de CyT que componen los entramados locales.

En cuanto a la otra cara de la hipótesis de “la doble diferenciación” –manifestaciones de una única diferenciación elemental, la diferenciación tecnológica-, los tres casos muestran sintonía con la hipótesis específica número 2. Con algunas variantes en el modo concreto de articulación, en los tres casos existió una empresa líder que coordinó circuitos de aprendizaje integrando el trabajo de actores diversos, en especial el de instituciones de CyT y algunas EEB relacionadas. En el caso de Biosidus esto se da vía integración vertical y absorción de investigadores y docentes universitarios, mientras que Amega e Insud muestran una cuasi-reproducción de los circuitos típicos liderados por el capital potenciado (integrando EEBs y articulando con instituciones de CyT). Pero también existen algunos vínculos de otro tipo, donde estos grupos actuaron como licenciarios de tecnología de algunas etapas de sus proyectos de I+D, como Biosidus con la EPO e Insud con el desarrollo de clones de Rituximab y Bevacizumab. Precisamente este tipo de vínculo se acentúa en el caso de Insud en T3 para la adopción de nuevas generaciones de productos (ARNm, VVAdV).

8.2.3. Hipótesis específica 3. Movilización de las proximidades por parte del capital parcialmente potenciado: la importancia relativa de la proximidad geográfica, habilitante de las otras proximidades, suele ser mayor en un momento inicial, y luego disminuye a partir de la centralidad de la proximidad organizacional para articular la de centralización de capacidades.

El cuadro 8.2.3.1. permite un paneo del patrón de evolución de la configuración de proximidades teórico-hipotético y de los patrones empíricos para cada caso de estudio. A partir de esto se aborda la hipótesis general 2, y sus hipótesis específicas.

Cuadro 8.2.3.1. Resumen proximidades en casos de estudio.

Actores principales entramado				Entrada temprana en primera generación Biosidus-UBA-Conicet-INTA			Imitación por entrada secuencial Amega - LCC (UNL) - FFyB(UBA) - CROs			Imitación por salto de etapa INSUD-Universidades-Hospital Roffo – INTI-CDO internacional		
Tipo Proximidad	t1*	t2**	t3***	T1 (biosimilares 1ra gen)	T2 (incremental 1ra gen/innovativa)	T3 (incremental 1ra gen/CDMO)	T1 (biosimilares 1ra generación)	T2 (Etanercept)	T3 (otros biosimilares 2da gen)	T1 (desmopresina)	T2 (biosimilares 2da generación)	T3 (vacunas AdVr, ARNm, nuevos biosimilares)
Cognitiva	Baja/intermedia	Intermedia	Baja/intermedia	Intermedia/alta	Alta	Alta	Intermedia	Alta	Alta	Baja	Intermedia	Intermedia/baja
Geográfica	Alta	Baja	Alta	Alta	Alta	Alta	Intermedia	Intermedia	Intermedia/baja	Alta	Intermedia/Baja	Baja
Organizacional	Intermedia	Alta	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia/alta	Intermedia/alta	Intermedia/alta	Intermedia/alta	Baja	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia/baja
Social	Alta	Intermedia	Baja	Intermedia/alta	Alta	Intermedia	Intermedia	Alta	Intermedia	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia
Institucional	Baja	Intermedia	Baja	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Intermedia/alta	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Baja
Impacto entramado	Densifica	Debilita	Densifica	Densifica	Amplía conocimiento	Acotado	Densifica	Densifica	Menor articulación	Densifica	Densifica	Menor articulación

Condiciones de contexto: **Sucesión de oleadas bio - Diferenciación tecnológica parcial (vía imitación creativa) - Contexto institucional**

Supuestos:

* **Oportunidad como imitador temprano.**

** **Consolidación del ciclo tecnológico, establecimiento capitales tipo II de avanzada.**

*** **Nueva oleada bio, nuevas condiciones para capitales tipo II de avanzada.**

Fuente: elaboración propia.

Con respecto a la hipótesis específica número 3, que está en sintonía con el planteo de Boschma, pero reforzando el rol de la proximidad geográfica en casos de imitación temprana, esta hipótesis parece operar en los tres casos. Sin embargo, esto es más claro en los casos de Biosidus y Amega, donde el problema de distancia cognitiva a resolver en T1 y T2 se aborda mediante estrategias con fuerte internalización de etapas de la cadena de I+D y re-productiva, para lo que se apoyan, con diverso grado de proximidad organizacional, en las capacidades de las instituciones de CyT locales. Como fuera remarcado cuando se estudiaron los casos, la trayectoria de Biosidus tiene como particularidad que al darse en un momento muy inicial del paradigma biotecnológico a nivel mundial, tuvo que recurrir a una muy alta integración vertical, es decir una proximidad organizacional más elevada que la esperable por la teoría -arreglos a nivel más intermedio-, y que la ocurrida efectivamente en los casos que la siguieron en el tiempo. En cambio, el caso de Insud con su estrategia de salto de etapas, externaliza una de las etapas claves de la I+D, el desarrollo de clones, a partir de su compra a un proveedor extranjero. Esto implica tanto una menor proximidad organizacional que los acuerdos de desarrollo conjunto del caso de Amega—y del propio T1 de Insud- y de la integración casi total de Biosidus, y como correlato una menor proximidad geográfica. Nótese que si se mira esta etapa aislada, se trata de adopción tecnológica vía compra y transferencia, y no imitación (temprana o creativa). Sin embargo, esta etapa solo tiene sentido en la totalidad del circuito de aprendizaje e I+D, que sí es imitativo (desarrollo de biosimilares propios)¹⁷⁸.

8.2.4. Hipótesis específica 4. Emerge un tercer momento donde la proximidad geográfica recobra centralidad, producto de la búsqueda siempre renovada del capital por innovar y diferenciarse, y por las especificidades de la biotecnología que regeneran el problema de la convergencia tecnológica.

Con relación a la hipótesis específica 4, las tramas de Biosidus y Amega se apartan del patrón sugerido principalmente porque atraviesan un proceso de *lock-in* tecnológico, donde optan por consolidar posiciones en los segmentos de mercados de biosimilares de primera generación, y primera y segunda respectivamente. Entonces los nuevos proyectos de I+D se realizan en el marco de una proximidad cognitiva elevada, es decir que manejan casi la totalidad de la base conocimientos implicada en el desarrollo de nuevos biosimilares, postergando el problema de convergencia tecnológica que implicaría desarrollar productos de las nuevas oleadas y generaciones biotecnológicas. En este caso la proximidad geográfica relativamente alta está centralmente vinculada la proximidad organizacional, es decir la alta integración vertical de la cadena de I+D y del proceso (re)productivo que tienen estas dos trayectorias.

En cambio el T3 de Insud sí implica cambios considerables de la base de conocimientos involucrada en sus nuevos desarrollos, dada la pérdida de centralidad de su EEB dedicada a biosimilares —por su adquisición por una multinacional-, y por un cambio que pareciera existir en el modo de asimilar las nuevas biotecnologías por parte de este grupo, pasando de la imitación creativa a la adopción vía transferencia tecnológica, como en el caso de la plataforma de ARNm (y de vacunas de VVAdVr¹⁷⁹ también). Al abordarse el problema de convergencia tecnológica vía transferencia, el rol habilitante de la proximidad geográfica a nivel local y

¹⁷⁸ Esto está vinculado a la relación entre el estadio del paradigma biotecnológico y el grado de división social del trabajo, que se retoma más adelante.

¹⁷⁹ Vector Viral Adenovirus recombinante (VVAdVr).

nacional pierde relevancia. Por ello esta Tesis insiste desde el comienzo en distinguir la vía adoptativa de la imitativa.

8.3. Discusiones y cualificaciones teóricas que abren los casos de estudio.

Abordando directamente el objetivo específico número tres de esta Tesis, esta sección explora cualificaciones teóricas a partir de lo observado en los tres casos de estudio, y del estudio general del sector en los Capítulos 4 –mercado mundial- y 5 –el sector en el país-. Como se menciona en la introducción, para ordenar el argumento se hace una división analítica con los aportes en tres ámbitos: *i)* el del enfoque de proximidades, *ii)* el del proceso de diferenciación del capital y *iii)* el del ciclo del paradigma biotecnológico. No obstante, elementos de los tres ámbitos aparecen entrelazados en cada momento.

8.3.1. Principales reflexiones sobre el marco de proximidades desde la perspectiva de la diferenciación tecnológica del capital y el desenvolvimiento del paradigma biotecnológico.

En primer lugar, la proximidad geográfica, en sentido físico-espacial, no aparece como necesaria ni suficiente en los casos estudiados, pero sí tiene un rol mucho mayor en el caso de la trama liderada por Biosidus, correspondiente a la etapa inicial de la trayectoria biotecnológica, mientras que parece diluirse en las etapas posteriores. Esto puede hablar de cierta madurez del ciclo del paradigma y la profundización de la división social del trabajo en el sector, lo que se retoma más adelante. En sintonía con lo que plantea la literatura, la proximidad geográfica tiene un rol habilitante de las proximidades en sus otras dimensiones, y en particular facilita la cercanía social, la construcción de confianza personal que permite una mayor fluidez en la comunicación entre personas de diferente pertenencia organizacional¹⁸⁰. Hay ejemplos puntales donde el “cara a cara” fue clave para establecer vínculos. Otro punto respecto a la proximidad geográfica es que el nivel intermedio asociado al Estado-nación parece ser el principal reforzador de la proximidad geográfica, planteando el interrogante de si en realidad lo que está operando es la proximidad institucional¹⁸¹. De alguna manera esto está en línea con lo planteado por la literatura con respecto a la dimensión geográfica como habilitante de las otras, en este caso un ámbito institucional.

A su vez, pareciera que existe una relación entre la distancia cognitiva que deba afrontarse y la necesidad de recurrir a niveles intermedios de proximidad organizacional. Como sostiene el abordaje de proximidades, si el problema de aprendizaje puede resolverse con la base de conocimiento y capacidades ya adquiridas, no es (tan) necesaria la complementación con actores externos. Por ello, cuando se apunta a un problema que no implica gran distancia cognitiva, por lo general predomina una alta integración vertical con provisión puntal de servicios (Amega en T3, Biosidus en T2 – en biosimilares- y en T3). Además, a modo muy

¹⁸⁰ La necesidad de esta fluidez en la comunicación puede ser mayor en los desarrollos biotecnológicos que en otras trayectorias tecnológicas, debido a los problemas de modularización que presenta la biotecnología. Es decir, cierto nivel proximidad social puede tener una mayor centralidad en este paradigma, vis a vis, por ejemplo, el de las TICs.

¹⁸¹ Incluso se plantea la posibilidad de plantear la necesidad de abordar una proximidad a nivel cultural. En las entrevistas aparecen alusiones que esto juega un rol en la construcción de vínculos y en la comunicación. Por ejemplo, se terminó conformando una especie de red de investigadores argentinos que pasaron por Instituto Pasteur en Francia, y que al regresar a la Argentina fueron protagonista de la conformación de las primeras EEB. También han surgido las dificultades y barreras culturales e idiomáticas que existen a la hora de vincularse con actores del Este y Sudeste de Asia.

exploratorio, puede plantearse que el hecho de que con baja proximidad cognitiva no proliferen proximidades organizacionales bajas –ej. contratación en el mercado-, puede deberse a particularidades de la base de conocimientos biotecnológica, en especial los problemas de modularización que se abordan más adelante.

Por otra parte, se observa en los tres casos un patrón compartido, los grupos locales finalmente se desprenden de las unidades de negocios de biosimilares, ¿qué dice esto? ¿se desarmen las tramas y su configuración de proximidades? Estas preguntas hablan de las consecuencias para los entramados del punto analizado en los apartados 1.1 y 1.2. de este Capítulo, es decir como la hipótesis específica 1 afecta a la número 2, lo que es lógico dado que son dos caras de la misma moneda, y luego en la reconfiguración de las tramas se afectan las configuraciones de proximidades que explora la hipótesis general II y sus hipótesis específicas. Esto es una manifestación del problema de la unidad de análisis. Para el estudio de las proximidades es fundamental poder identificar en cada momento cuál es la trama que está bajo estudio, y los actores que la integran, dado que son las relaciones entre estos lo que se “mide” en cada proximidad. El problema y las disyuntivas se presentan cuando el camino del proceso de trabajo en un circuito de I+D, o en varios, se separa del camino de la firma que lideraba la trama. En los tres casos estudiados hay cambios en el control accionario de la firma líder de cada entramado, pero es en el caso de Insud y la venta de la EEB Mabxience en T3 donde se presenta con mayor claridad este problema. La cuestión es no perder de vista que, en cuanto la centralización involucra coherencia tecno-productiva en la estrategia del capital controlante, no se trata de un simple cambio de manos entre distintas firmas, sino que esto afecta el proceso de trabajo mismo de los circuitos de I+D y de los subsistemas de acumulación. Aquí la pregunta es si la trama continúa existiendo, si se articula una unidad productiva en una nueva trama, o si finaliza –se desarma- la trama.

Como ya fuera indicado, este trabajo se inclina por identificar cuál es el capital que comanda, en cada caso, estos circuitos y subsistemas mencionados. La trama entonces tiene una configuración de actores cambiantes, y la unidad está dada por el capital centralizador. Es decir, aquí lo que define la trama es el espacio de articulación del capital tipo II de avanzada respectivo. En el caso de Biosidus, el hecho que desde muy temprano haya funcionado en forma relativamente independiente, incluso con forma jurídica propia, facilita separarla analíticamente del su grupo madre –Siuds-, y uno puede seguir su trayectoria una vez que deja de tener relación con este. Algo similar sucede con Amega, que nace como iniciativa de un *holding* que adquiere y fusiona varias EEB en una nueva empresa. A partir de T3 el vínculo entre Amega y holding controlante –Megalabs- tiene algunos cambios, aumenta la imbricación organizacional, pero se puede seguir claramente la trama. En cambio el caso de Insud obliga a ser mucho más cuidadoso, dado a su forma organizacional –la forma grupo-, y la forma de centralizar los circuitos de I+D. El T1 muestra claramente una organización en red, donde empresas subsidiarias del por entonces Grupo Chemo coordinan proyectos de I+D con instituciones de CyT para ingresar al dominio de la biotecnología. En T2, adquisición de EEB mediante, se origina la unidad de negocios de desarrollo y producción de biosimilares, que tendrá forma jurídica propia –Mabxience-, pero articulada con otras subsidiarias del grupo que llevan cabo, por ejemplo, las etapas de formulación y acondicionamiento final –Sinergium Biotech- y el registro y comercialización de producto –Elea-. Por todo esto se sostiene que la unidad de análisis debe ser el grupo Insud y no la EEB Mabxience. Esta decisión metodológica tiene consecuencia claves en el estudio hacia

adelante, porque en T3 Mabxience pasa a estar controlado por una multinacional extranjera. Insud continúa con una participación accionaria considerable -45%-, pero ya no posee el control, y en consecuencia la trama se reconfigura.

Por último en este apartado, sobre la categoría de proximidades en general el estudio de casos nos marca que debe considerarse que la configuración de proximidades se altera conforme al tipo de circuito de aprendizaje o I+D, según este sea imitativo, adoptativo o de innovaciones mayores. Esto se ve claro en el caso de Biosidus, en el período definido como T2, en la diferencia entre los proyectos vinculados a biosimilares por un lado, y los más innovativos por el otro -también farmacéutico, terapia génica-. Dado la alta proximidad cognitiva alcanzada en la base de conocimientos en torno a biosimilares de primera generación, y la decisión de no dar el salto a segunda generación, la empresa líder de la trama no enfrenta el desafío de la convergencia tecnológica de conocimientos ajenos a la empresa, y puede funcionar con el esquema de alta proximidad cognitiva, organizacional y geográfica para afrontar proyectos cercanos a su base de conocimiento -biosimilares para terapias de reemplazo enzimático, mejoras incrementales-. En cambio, sus proyectos más originales o radicales sí ponen en juego bases de conocimientos complementarias, ante lo que debe recurrir a acuerdos organizacionales de nivel intermedio con distintas instituciones de CyT -aquí se ve cómo actúa la relación entre proximidad cognitiva y organizacional que se mencionó más arriba-. Esto se aprecia también en casos como el de Insud, donde hubo etapas que se apoyaron en la adopción vía mercado, ej. clon de AMC, o vía transferencia en producción de vacunas. En estos casos la configuración de proximidades es claramente distinta -la organizacional y la geográfica son claramente más bajas-.

8.3.2. Sobre la necesidad de refinar el marco de diferenciación del capital: adopción, imitación creativa, diferencias y aspectos comunes. La cuarta función genérica del trabajo productivo humano.

Como ya se expuso en la propuesta teórica desarrollada en el Capítulo 2, en las hipótesis de trabajo, y luego aparece plenamente en los casos de estudiados, esta Tesis sugiere el aporte de distinguir entre la vía adaptativa y la imitativa como formas de diferenciación tecnológica parcial del capital. Pero además, el último punto que tratamos en el apartado anterior alumbraba una discusión conceptual acerca del trabajo que se realiza en los circuitos de I+D imitativos (y adoptativos también). Recuérdese que, de acuerdo con el marco teórico de este trabajo, cabe distinguir entre el trabajo reproductivo creador de valor -tarea que en el capitalismo cobra autonomía a cargo del capital industrial- por un lado, y el trabajo productivo¹⁸² no reproducible por el otro, creador de técnicas productivas que funcionan como condiciones diferenciadoras del capital tecnológicamente potenciado. Vale detenerse un momento en este punto. En su obra "El Capital", Marx (1976) analiza cuatro funciones del trabajo productivo: la de conformar valores de uso, la de crear valor¹⁸³, la de conservar el valor de los medios de trabajo¹⁸⁴ y la de reproducir la relación productiva¹⁸⁵. Para Levín (1997) esta última función está implícita en el

¹⁸² No es "productivo" en el sentido Marx, claro está, para quien en el marco del capitalismo solo es productivo el trabajo que crea plusvalor.

¹⁸³ Estas dos primeras funciones son presentadas inicialmente en los apartados 1 y 2 del Capítulo 1 del Tomo I de "El Capital", y desarrolladas en el Capítulo 5 del mismo (Marx, 1976b).

¹⁸⁴ Capítulo 6 de "El Capital" (Marx, 1976b).

¹⁸⁵ Hace referencia a esta función en reiteradas ocasiones, pero es enfocada particularmente en el Capítulo 21 del Tomo I (Marx, 1976b).

concepto de valor y sus formas de mercancía y capital, quedando reducidas a las primeras tres las funciones genéricas del trabajo¹⁸⁶ descritas por Marx y la Economía Política Clásica. Y agrega que la diferenciación del capital pone de relieve una cuarta función genérica, la de producir y reproducir las técnicas de trabajo¹⁸⁷. Función que cobra autonomía en el capitalismo contemporáneo al ser acaparada por el capital potenciado.

Entonces, al no tratarse de innovaciones mayores ni completamente originales, persiste la duda sobre la naturaleza del trabajo realizado en los circuitos de I+D imitativos, si pertenece a la esfera del trabajo reproductivo o bien si estamos ante un proceso laboral centrado en esa “cuarta función genérica”. El estudio en detalle de los casos de desarrollo de biosimilares parece apoyar la idea de que se trata de esto último. Incluso más allá de si el caso concreto refiere a una estrategia estrictamente imitativa-creativa, o si más bien es de adopción vía transferencia o licenciamiento de tecnología, son desarrollos donde el aprendizaje tecnológico es el objetivo central del proceso laboral, y tal como señala la literatura neoschumpeteriana -sin distinguir entre su lado genérico y el específico- la interacción entre agentes heterogéneos es clave.

Precisamente, se ve que el aprendizaje interactivo neoschumpeteriano es un aspecto de la función genérica del trabajo humano de crear y recrear sus técnicas productivas. De hecho, dice Levin (sin nombrar a los neoschumpeterianos) *“...la condición primordial de todo trabajo humano es una interacción, como ocurre p. ej. en el lenguaje, por la que el individuo, a la par que lleva a cabo cada tarea singular, participa en una estructura productiva en la que las formas materiales o técnicas de trabajo se recrean, se enseñan y se aprenden, se fijan, ya simbólicamente (...), ya en la materialidad -no carente de simbolismo- de los medios y condiciones de trabajo...”* (Levin, 1997, p. 352). Como se dijo, la creciente autonomía de este tipo de trabajo en el marco del capital diferenciado (de hecho, por la que llega a ser diferenciado) y la forma en que se apropian sus frutos es un rasgo específico del capitalismo, pero la genericidad de ese carácter interactivo se manifiesta no solo en el trabajo de los circuitos de I+D innovativos, sino también en actividades reproductivas como la manufactura, donde la interacción proveedor-usuario, las complementariedades con la I+D, el “aprender haciendo”, etc., son claves para el aprendizaje tecnológico.

Quizás pueda postularse, entonces, que en los procesos de imitación creativa se trata de la articulación del trabajo de re-creación de técnica productivas, mediante el cual un conjunto acotado de capitales tipo II logran una capacidad extraordinaria de acumulación, la potenciación parcial del capital.

8.3.3. El ciclo de vida de los paradigmas tecnológicos: la “envolvente” de una multiplicidad de ciclos tecnológicos. La biotecnología en salud humana, entre las oleadas biotecnológicas y las generaciones de productos. El problema de la modularización.

En el estudio de los casos surgieron elementos que dan indicios de que la evolución del estadio de un paradigma tecnológico -en este caso el biotecnológico-, se ve reflejada en el grado de división social del trabajo. Aún teniendo muy presente que la biotecnología, a diferencia de las

¹⁸⁶ Comunes a toda forma histórica de producción social.

¹⁸⁷ De hecho, esta función del trabajo es mencionada en algunos pasajes del “El Capital” (Marx, 1976b, pp. 217-218, 439-440), si bien en general se hace abstracción de ella cuando se analiza el proceso de trabajo.

TICs, tienen un nivel de modularización relativamente bajo y/o problemático (Pisano, 2006b; Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018a; Lavarello, 2018), resulta claro que la posibilidad de externalizar al mercado etapas puntuales del proceso de I+D y (re)productivo era significativamente mayor al momento que Insud se dispone a ingresar al mercado de biosimilares –en torno al año 2010-, que la presente en la década de 1980 cuando ingresa Biosidus. A su vez, la renovación permanente de la base de conocimientos, con sus nuevas oleadas y generaciones de productos, presente en todos los períodos en los casos estudiados, se manifiesta particularmente en T3 con un nuevo elevamiento de los umbrales de conocimiento, acceso a infraestructura de CyT y costo de la I+D. Y ya se vio como la combinación de la elevación de estos umbrales, con la propia de los elementos de madurez la trayectoria de proteínas se convirtió en un límite para las estrategias de imitación temprana de los grupos locales. Vale entonces remarcar y reflexionar sobre estas características del paradigma biotecnológico.

En el Capítulo 4 de esta Tesis se expusieron las razones por la que sostiene que este paradigma tecnológico, a nivel global, combina rasgos pre-paradigmáticos con algunos elementos de madurez. También se distinguió entre oleadas de oportunidades científicas y tecnológicas, y generaciones de productos. Se vio que hay elementos de madurez que están asociados al ciclo de vida de productos o tecnologías particulares –por ejemplo, la producción de proteínas recombinantes-. Sin embargo, puede considerarse que el ciclo del paradigma biotecnológico en general es la envolvente de los ciclos de dichas múltiples tecnologías particulares. En ese proceso, el ciclo del paradigma, por más que permanentemente se ve disrumpido por nuevas oleadas de conocimientos, va progresando aunque no lo haga en forma plenamente coherente. Hay heurísticas de investigación y resolución de problemas que van generando dependencia de sendero, se va conformado un andamiaje institucional, que aunque esté en permanente disputa, tiene aspectos de difícil reversibilidad, al menos en el corto y mediano plazo. La discusión sobre el marco regulatorio de los biosimilares es ilustrativa, persiste la disputa sobre los requisitos para aprobar estos productos, en especial sobre el tipo de ensayos clínicos que deben solicitarse¹⁸⁸. Hay quienes esgrimen, por ejemplo, que los avances en la frontera del conocimiento en biología molecular permiten evitar algunos ensayos en humanos a partir de la información obtenida por métodos de caracterización analítica físico-químicos y biológicos, pero más allá de la evolución de esta controversia casi ningún actor piensa en volver al marco normativo que existían en la década de 1990. Algo similar ocurre con los DPI, cada tanto se abren discusiones sobre la altura inventiva de las patentes, sobre cómo evitar el bloqueo mutuo y la conformación de pools de patentes, o sobre las licencias compulsivas en contextos de emergencia, como durante la pandemia del Covid-19, y sin embargo algunos principios básicos, que en su origen fueron muy disputados, hoy parecen sólidamente establecidos¹⁸⁹.

Es en ese marco de desenvolvimiento del ciclo de vida del paradigma biotecnológico que avanzó la división social del trabajo, es decir que se abrió un mercado –internacional- para una multiplicidad de empresas y otros actores –como institutos de CyT- para ofrecer servicios tecnológicos especializados –ej. ensayos de caracterización de proteínas, desarrollo de línea

¹⁸⁸ Como resaltamos en varias ocasiones, el centro de la disputa está en torno al requerimiento de ensayos comparativos de eficacia y seguridad.

¹⁸⁹ Por ejemplo, la posibilidad de patentar productos farmacéuticos -exigencia del ADPIC-, organismos vivos, secuencias genéticas, etc.

celular, etc-, servicios de investigación –CRO de ensayos pre-clínicos y clínicos-, y CMOs especializadas en distintas fase del bioproceso, etc. Sin embargo esto no quiere decir que la biotecnología sea altamente modulizable, en el sentido que a este término le dan autores como Langlois (2002), Baldwin y Clark (1997), Simon (1962), von Himel (1990), entre otros. Este es un punto muy importante para los estudios sobre la biotecnología y su impacto en distintas industrias. Muy sucintamente, la modularización en esta acepción refiere a descomponer un proceso complejo en partes discretas, de manera que cada una de ellas -los módulos- se comuniquen con las otras a través de interfaces estandarizadas dentro de una arquitectura estandarizada, lo que reduce el grado de interdependencia entre las partes de un sistema y da rienda suelta a los beneficios de la división del trabajo entre los componentes (Langlois, 2002). Los autores que seguimos en el Capítulo 4 para el estudio de la conformación de sector biofarmacéutico a nivel internacional se inclinan, a veces de manera implícita y otras más explícitamente, por señalar que la base de conocimientos de la biotecnología moderna no es modulizable en dicho sentido, o al menos esta es muy problemática. Es por esto que los avances sustanciales en la frontera del conocimiento, y sus sucesivas oleadas, no redundan linealmente en un aumento de la productividad de la I+D¹⁹⁰, sino que aumentan la complejidad de la base de conocimientos, y no se llega a desplegar todo el potencial del paradigma (Hopkins et al., 2007; Pisano, 2006b).

Se observó que esto no impide que avance cierta división social del trabajo, pero si se pasa por arriba este punto, y no se distingue de lo que sucede, por ejemplo, en el paradigma de las TICs –tanto en hardware como en software-, uno pierde vista una de las especificidades fundamentales que mantiene hasta el presente el proceso de trabajo en los circuitos de innovación y aprendizaje biotecnológicos, lo que afecta directamente la forma en que se articulan dichos circuitos, y repercute en el tipo de subsistemas de acumulación resultantes. Es más, puede aventurarse que la historia de la I+D en el sector biofarmacéutica es la historia de cómo el capital potenciado lidia con este problema de (falta de) modularización en la articulación de sus circuitos y redes de innovación -incluido el papel que juega en ello la financierización-¹⁹¹. Al mismo tiempo, esta característica es vista por algunos autores y autoras como el factor principal que mantiene abierta una ventana de oportunidad para una inserción relativamente autónoma de países periféricos semi-industrializados como la Argentina, dado que el estadio pre-paradigmático resultante continúa generando trayectorias tecnológicas donde los umbrales de inversión inicial son relativamente bajos, y se puede poner en valor la infraestructura de CyT del país (Lavarello, Gutman, & Sztulwark, 2018b; Sztulwark & Lavarello, 2021).

8.4. Reflexiones sobre la condición periférica. Implicancias para el desarrollo argentino y los entramados locales.

Esta Tesis puso de relieve que el desarrollo de entramados innovativos y productivos locales es una manifestación territorial de un proceso que es global. Este es reconocido por la propia literatura de proximidades, y en el marco que expusimos queda claro que los capitales que

¹⁹⁰ Hablar de productividad de la I+D puede ser problemático, aquí referimos al elevado gasto en I+D por innovación que llega al mercado, incluyendo los tiempos de desarrollos y el riesgo e incertidumbre asociados.

¹⁹¹ Esta es de hecho, en forma bastante explícita, la tesis de Gary Pisano (2006b) que se expuso en el Capítulo 4, y también la presente en Lavarello (2018).

movilizan las proximidades comparten la tendencia de todo capital a la ubicuidad, a su movilidad en la búsqueda permanente por (auto)valorizarse. Tendencia que está en permanente tensión con los elementos relativamente inmovilizados en el territorio (Harvey, 1990), dentro de los cuales este trabajo resalta los vinculados a los circuitos de innovación y aprendizaje y los subsistemas de acumulación de capital. A esto se suma un aspecto que apareció recurrentemente en el estudio de los casos, y es la centralidad de la escala nacional.

Propio de una investigación centrada en un ámbito periférico del sistema capitalista, se traduce este esquema para casos de grupos con estrategias de imitación temprana y adopción oportuna de tecnología. Las tramas emergen a partir de grupos que por lo general vienen de la farmoquímica y buscan aprovechar las oportunidades tecnológicas abiertas por las oleadas biotecnológicas, y para esto se apoyan en actores locales vinculados a instituciones de CyT especializados en disciplinas afines a la MBS. Con proximidad organizacional intermedia a partir de acuerdos de desarrollo conjunto o bien mediante integración vertical a partir de absorción de EEBs y personal de instituciones de CyT, la clave es articular circuitos de I+D para adoptar tempranamente los productos biotecnológicos que se lanzan a nivel internacional, con el objetivo de aprovechar márgenes de ganancia relativamente altos, sobre todo en comparación con los obtenidos a partir de la producción de medicamentos genéricos de síntesis química. La posibilidad de montar dicho negocio está vinculada a las capacidades acumuladas, no solo las del sistema de CyT local o nacional, sino también la de empresas o grupos con experiencia productiva, regulatoria y comercial en el mercado farmacéutico. Esto es clave, las tramas estudiadas son parte del circuito total del capital que rota en estas actividades. Para los capitales individuales líderes de cada trama se trata de comprometer capital en actividades evitando las etapas más riesgosas (cuando ello es posible), y acumular todo lo posible en la fase de realización mercantil de los productos biofarmacéuticos, evaluando en todo momento las perspectivas a futuro, donde la venta, y por tanto la realización del valor-capital¹⁹², de las unidades de negocios de biosimilares puede brindar una salida cuando la incertidumbre en torno a las barreras a la entrada para nuevos lanzamientos son muy altas, en especial por los requerimientos regulatorios, y a su vez prolifera la competencia en los productos ya en el mercado. Esto es, cuando parece achicarse la ventana de oportunidad móvil abierta en determinadas trayectorias tecnológicas por el estadio pre-paradigmático de la biotecnología.

En ese escenario la estrategia para lograr el aprendizaje tecnológico, en este caso el desarrollo de biosimilares, es clave, y puede presentar configuraciones de proximidades distintas (organizacional, cognitiva, geográfica). Sin embargo, resaltamos lo planteado en la hipótesis específica 4: en tanto estos grupos líderes busquen mantener la potenciación parcial, van a depender de las condiciones de trabajo generadas a partir de los sistemas locales y nacionales de CyT¹⁹³. En esto último se revela una centralidad del Estado-nación, que no es para nada original de este trabajo, pero que muchas veces se diluye en la literatura sobre estudios económicos regionales. Esto atañe una dimensión institucional que debe profundizarse. El Estado-nación es un vehículo para la segmentación del mercado mundial biofarmacéutico, lo

¹⁹² Valor-capital que incluye, eventualmente, un componente de capital “ficticio” en el sentido de Marx – Capítulo 29 del Tomo III de “El capital” (Marx & Engels, 1976)-, a partir de la capitalización de las ganancias extraordinarias esperadas.

¹⁹³ Esta es una de las inercias territoriales que tensionan la tendencia a la movilidad de los capitales –en este caso los (que intentan ser) parcialmente potenciados- a la que se hizo mención anteriormente.

que es muy claro en la definición del marco regulatorio, tanto aprobatorio como de DPI. Pero también compete al sostenimiento con recursos financieros y administrativos del sistema de CyT capaz de formar trabajadores que absorban y creen nuevos conocimientos y técnicas en las disciplinas afines a la MBS, y mediante la (cambiante y muchas veces desarticulada) política industrial fomentar la creación y sostenimiento de una base empresaria industrial clave para aprovechar, local y nacionalmente, las oportunidades generadas en dicho sistema de CyT (que de otra manera son aprovechadas en circuitos de innovación liderados por empresas extranjeras).

Los resultados de los estudios de caso de la Tesis también permiten situar el problema en un plano más general, estructural y de largo plazo. Se revela como las estrategias de desarrollo de biosimilares, con sus entramados asociados, contribuyen a reproducir al sistema de innovación argentino como sistema adoptativo y adaptativo de tecnologías desarrolladas en sistemas de innovación plenos (Levin, 1977), que brinda las condiciones para el surgimiento de actores que funcionan como complemento específico del capital potenciado en el sector biotecnológico. Es decir, es una forma en que se reproduce la polarización entre capital potenciado y reducido. De hecho es una forma en que se reproduce la relación centro-periferia en la era del capital tecnológico (Sztulwark, 2020). Así, el sistema de innovación argentino no solo brinda recursos humanos calificados en disciplinas afines a la biotecnología moderna, no solo realiza investigaciones que son articuladas en el exterior en los circuitos de innovación del capital potenciado, también permite el surgimiento de capitales tipo de II de avanzada con capacidad de desarrollar las capacidades necesarias para insertarse en los subsistemas del capital potenciado, como productores de IFAs biotecnológicos, como formuladores finales, y como centros de investigación por contrato en estudios clínicos. En la particular, dominar el bioproceso de proteínas recombinantes a escala industrial, en condiciones BPM, termina siendo de especial interés para grandes multinacionales biofarmacéuticas, aunque en el proceso de construcción de estas capacidades se hayan establecidos intensos procesos de competencia.

Así, una pregunta que se desprende es cuáles son las condiciones, espacios estructurales y estrategias acordes que logren mantener y reproducir al sistema de innovación argentino como capaz de adoptar tecnología en forma oportuna, y si es posible, acumulación de capacidades mediante –y de capital-, pasar secuencialmente a conformar un sistema de innovación pleno en el largo plazo. Lo que no es otra cosa que uno de las características esenciales de cualquier proceso de desarrollo económico, casi en cualquier concepción. Es decir cuáles son las estrategias *i)* que permitan esa reproducción en el tiempo del sistema adoptativo, y *ii)* cuáles las que tengan potencial de desafiar estructuralmente la posición subordinada, permitiendo avanzar hacia un sistema de innovación pleno.

La discusión en torno a las posibilidades de desarrollo económico abiertas por las biotecnologías para un país como la Argentina va más allá del segmento de los biomedicamentos. Esto es propio de una tecnología transversal a varios sectores, “de propósito general”. De hecho, dentro de la biotecnología aplicada a la salud humana la gama de usos es muy amplia. Algo de esto fue señalado en el Capítulo 4, aquí lo que se quiere remarcar es algunas enseñanzas que nos deja el estudio de los casos sobre el rol de las tramas en torno al desarrollo de biosimilares. Que haya sido posible la existencia misma de entramados se debe tanto a que el país contaba, al momento de emergencia del paradigma biotecnológico a nivel mundial, tanto con una importante

infraestructura pública de CyT en química, biología y ciencias médicas, como con una base empresaria farmacéutica nacional significativa. Esto permitió la entrada temprana de un conjunto acotado de capitales como imitadores tempranos de biomedicamentos, que tuvieron al menos transitoriamente éxito comercial a partir de la exportación de IFAs y acaparando parte del mercado interno con IFA y formulación final realizada en el país.

Los tres casos analizados en la Tesis, que pertenecen al conjunto recién mencionado, densificaron las regiones locales y el sistema nacional de innovación, cuanto menos en dos de los periodos analizados. El caso de Biosidus es evidente y ha sido remarcado en reiteradas ocasiones por la literatura especializada, el personal formado en esta experiencia pionera fue parte, posteriormente, de los grupos de trabajo en las otras dos tramas analizadas, además de colaborar con experiencias por fuera de los biosimilares y por fuera la industria farmacéutica - alimentos funcionales, agrobiotecnología-. Amega reestructuró y consolidó las trayectorias previas de EEB especializadas en biosimilares de primera generación, aportando los recursos financieros y organizacionales para dar el salto a proteínas más complejas, de segunda generación. Insud tuvo una incursión exploratoria inicial –su T1- donde articuló y participó de proyectos con múltiples actores, públicos y privados, acumulando un mínimo de capacidades que fueron complementos clave de las EEB que adquirió en una segunda etapa, cuando decide su ingreso al mercado de los biosimilares a través del salto de etapas. A partir de iniciar una trayectoria nueva, introdujo variedad al adoptar tecnologías de bioprocesos más modernas, si bien buena parte del éxito fue la adquisición en el extranjero de los clones.

Por su parte, los límites de estas estrategias fueron señalados en cada caso. Las tres experiencias terminaron con extranjerización de las unidades de negocios de biosimilares. La visión de conjunto avala la idea de que el mercado interno argentino de biomedicamentos no tiene la escala suficiente para afrontar los crecientes costos de desarrollos de nuevos biosimilares y biomedicamentos en general, debido principalmente al capital que se debe adelantar por los requisitos de ensayos clínicos. Sin duda, la sustentabilidad intertemporal y en escala ampliada de estrategias como las descritas necesitan acceder, como mínimo, al mercado ampliado regional, donde el acceso al mercado brasilero sería fundamental. Pero es precisamente este último mercado el que tiene el marco aprobatorio más restrictivo de la región. Por esto a los grupos locales les termina conviniendo vender las capacidades productivas adquiridas a empresas multinacionales, o bien ofrecer servicios de manufactura por contrato, abandonando el desarrollo autónomo de biosimilares.

Cabe interrogarse, también, sobre cuáles es el impacto de lo que se describió en el Capítulo 4 como tercera generación de productos biotecnológicos, cuya llegada al mercado se empieza a dar en T3 en los casos de estudio. Aún no se vislumbra en forma clara cuál es la posibilidad para la industria biofarmacéutica local de esta nueva oleada, pero pareciera que la ventana de oportunidad es distinta al caso de biosimilares de primera y segunda generación. En especial las terapias génicas y las terapias celulares parecen reforzar las barreras a la entrada en el segmento de biomedicamentos. Puede ser distinto en el caso de la nueva plataforma de ARNm, donde las capacidades en producción e IFA y formulación de proteínas recombinantes dan una base para adopción vía transferencia tecnológica. Sin embargo hasta el momento los únicos productos que existen con esta tecnología son vacunas contra el Covid-19 (más alguna contra virus respiratorios

de Moderna). Habrá que ver cómo se desarrolla este segmento en los próximos años, pero es una trayectoria en un estadio muy inicial.

Puesto en perspectiva, teniendo en cuenta que se trata de un país periférico de ingreso medio, el sistema nacional innovación que recién caracterizamos como adoptativo, es sumamente relevante. Pionero en su momento a nivel latinoamericano –junto a Cuba-, sigue siendo hoy en día el principal centro de producción de IFAs recombinantes de la región, y a pesar de que la ventana de oportunidad de biosimilares parece ir acotándose, al menos para la imitación temprana, existe un variado y creciente ecosistema de EEB en otras áreas, tanto de salud humana –principalmente en diagnóstico in-vitro-, como agrobiotecnología, alimentos funcionales y biotecnología para procesos industriales. La morfología de este ecosistema tuvo como principal novedad en los últimos años la entrada de fondos de capital de riesgo, algunos de ellos nacionales y respaldados por los grandes grupos farmacéuticos nacionales diversificados a la biotecnología (Gonzalo et al., 2023)¹⁹⁴. Qué tramas irán despuntando, en cuáles nichos de mercado, cuáles formas organizacionales, y como resultado qué configuración de proximidades se adopten es una pregunta abierta para futuras investigaciones. Lo que sí puede plantearse es que, en sintonía con los estudios del paradigma biotecnológico a nivel internacional, las aplicaciones en salud y en el sector biofarmacéutico son clave como generador de capacidades que luego derraman a otras aplicaciones. Es natural que en la Argentina proliferen EEBs allí donde los umbrales son más accesibles, y claramente biofarma queda por fuera en términos regulatorios, de tiempos de llegada al mercado y capital mínimo a comprometer en I+D, pero el carácter no plenamente modulizable de la I+D biotecnológica realza la necesidad, a nivel sistémico, del sostenimiento de una industria biotecnológica nacional dinámica y preparada para adoptar las oportunidades abiertas por las sucesivas oleadas biotecnológicas. Y donde el sector biofarmacéutico en particular, a pesar de todo lo dicho, es por capacidades acumuladas un segmento estratégico que debiera ser sostenido e impulsado por la política industrial, tecnológica y sanitaria del país.

Por todo lo anterior, contar con grupos de base nacional en el sector biofarmacéutico es clave para el desarrollo de la biotecnología en la Argentina, y para que esta aporte al desarrollo económico en el sentido de impulsar la capacidad del país de participar en la creación y difusión de conocimientos y tecnologías, y de incorporarlas en el conjunto de su actividad económica y sus relaciones sociales (Ferrer, 2009). El rol articulador, centralizador, de los circuitos de I+D por parte de los grupos biofarmacéuticos es ineludible, y también el conjunto de capacidades y “activos” complementarios para realizar sus productos derivados en el mercado. La forma concreta, los instrumentos específicos, que deba adoptar la política industrial y tecnológica en este sector escapa a esta reflexión general. Pero sin el Estado-nación actuando en forma deliberada para fortalecer la base industrial nacional y el sistema nacional de ciencia y tecnología, la competencia capitalista en el mercado mundial no va a hacer más que ensanchar la jerarquización, de empresas, de países y de trabajadores y trabajadoras.

¹⁹⁴ Gonzalo et al. (2023) señalan que desde la creación del Fondo Fiduciario para el Desarrollo del Capital Emprendedor (FODNDCE) en el año 2017, cobraron impulso un conjunto acotado de fondos de capital de riesgo orientados nuevas empresas de base tecnológica, que en los últimos 6 años financiaron cerca de 80 emprendimientos biotecnológicos, principalmente en las áreas de agrobiotecnología e insumos para la industria alimenticia.

Capítulo 9. Conclusiones.

9.1. La potencia de la Economía Política Crítica para comprender la innovación y el aprendizaje tecnológico cuando se incorporan los aportes neo-schumpeterianos y evolucionistas.

Retomando la problemática general, este trabajo se propuso abordar el estudio de entramados locales innovativos en torno a la biotecnología en la Argentina, como una de las manifestaciones territoriales del proceso de diferenciación del capital en un país periférico semi-industrializado. En particular, estudiar el vínculo entre las estrategias de los principales grupos biofarmacéuticos de origen nacional y los entramados señalados. Esto tuvo como primer desafío establecer el marco teórico que guiara la investigación, para lo que se pusieron en juego categorías y conceptos teóricos provenientes de distintas corrientes. De aquí, se sugiere, emerge uno de los principales aportes de esta Tesis: comprender a un conjunto de hipótesis y proposiciones que surgen de los enfoques neo-schumpeterianos, en particular de la teoría de firma, paradigmas tecnológicos y la geografía económica, como elementos de análisis de las formas concretas del proceso de diferenciación de capital, en especial de sus circuitos de innovación y aprendizaje. Esto implicó una cualificación no solo de las proposiciones neo-schumpeterianas, sino también del propio marco general del capital diferenciado. Una de estas cualificaciones, que a primera vista puede parecer un matiz menor, demostró tener un rol estructurante para el estudio de este fenómeno en un país periférico como la Argentina: la distinción entre dos vías de potenciación tecnológica parcial del capital, la que se realiza por vía adoptativa y aquella que se basa en la imitación temprana o creativa de las técnicas que impone el capital plenamente potenciado.

De esta manera se propuso un esquema donde el conjunto de estrategias, formas organizacionales y arreglos institucionales de los entramados innovativos y productivos es expresión espacial multidimensional de un fenómeno más general, el de la diferenciación tecnológica del capital, en su articulación con características específicas del medio local y condicionado por el ciclo de las trayectorias tecnológicas. Es decir, es el capital potenciado el que moviliza las proximidades, mediante la articulación y reconfiguración de circuitos de innovación y aprendizaje tecnológico y subsistemas de acumulación. He aquí, posiblemente, el principal aporte teórico de esta Tesis, lo que sustenta las hipótesis de trabajo.

De lo anterior se sigue que la búsqueda permanente por regenerar las condiciones diferenciadoras lleva a que las firmas líderes coordinen circuitos de innovación y redes de conocimiento, estableciendo vínculos duraderos, a veces formalmente institucionalizados, con un conjunto de agentes heterogéneos en determinados nodos espaciales, generando un reforzamiento transitorio de la proximidad geográfica, con grados variables de proximidad organizacional según el tipo específico de centralización por parte del capital potenciado. En tanto, la posibilidad de los capitales potenciados de desentenderse de los entramados innovativos locales particulares -i.e., una disminución de la importancia relativa de la proximidad geográfica- depende en buena medida de que el estadio del ciclo de vida tecnológico permita cierta modularización de la I+D, o bien cierta consolidación con avance de la división social del trabajo, mientras que en la planificación de circuitos de reproducción aquello depende de la codificabilidad del conocimiento.

Así, este abordaje permitió releer como se articulan las estrategias de los grupos biofarmacéuticos que operan localmente y los diversos agentes de los principales sistemas de innovación locales de biotecnología en salud humana en Argentina. Como se dijo, para esto fue necesario cualificar el marco teórico de la diferenciación del capital, precisando que las estrategias de imitación temprana “creativas” implican una forma específica de diferenciación tecnológica parcial, distinta tanto de la diferenciación plena propia de estrategias innovativas de frontera, pero también de las estrategias de adopción temprana que carecen de autonomía tecnológica. Entonces, mantener la potenciación parcial a través de la imitación creativa requiere, al menos transitoriamente, que los grupos que operan localmente accedan a las condiciones de trabajo que le brindan los sistemas locales de innovación y aprendizaje tecnológico, y el grado en que se pueda disociar la trayectoria de los grupos y los actores locales de los entramados -lo que implica cambios en la configuración de proximidades- estará condicionado por el ciclo del paradigma biotecnológico, con sus sucesivas oleadas y sus productos asociados.

Este esquema teórico permitió abordar los objetivos generales y específicos de la esta Tesis, y los interrogantes que están detrás, *i)* al definir la hipótesis marco que entiende a la dinámica de los entramados locales innovativos como la expresión espacial multidimensional del proceso de diferenciación tecnológica del capital, y *ii)* al permitir especificar las hipótesis generales y específicas: la doble diferenciación que ocurre entre las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) multinacionales y los grupos farmacéuticos de origen nacional que incursionan en el mercado de biosimilares, y entre estos últimos y el conjunto de empresas e instituciones de CyT que componen los entramados locales; y la expresión espacial multidimensional de este proceso, a partir de la movilización de las proximidades por parte del capital parcialmente potenciado, donde la importancia relativa de la proximidad geográfica, habilitante de las otras proximidades, suele tener un importante rol inicial, que luego disminuye a partir de l rol de la proximidad organizacional para articular el proceso de centralización de capacidades. Luego emerge un tercer momento donde la proximidad geográfica recobra centralidad, producto de la búsqueda siempre renovada del capital por innovar y diferenciarse, y por las especificidades de la biotecnología que regeneran el problema de la convergencia tecnológica.

9.2. La forma concreta del proceso de diferenciación del capital en el sector biofarmacéutico, y la particularidad de segmento de los biosimilares.

Una primera operativización del marco conceptual desarrollado se puede observar en la reconstrucción y relectura de la conformación de la industria biofarmacéutica mundial a partir de los principales hallazgos de la literatura especializada y relevamientos propios. En primer lugar, se describió desde la óptica de los paradigmas tecnológicos el surgimiento de la trayectoria biotecnológica en salud humana a nivel global, sus características principales, sus rupturas y continuidades con la trayectoria proveniente de la industria farmacéutica tradicional. El rasgo sobresaliente, señalado por parte de la literatura, es el renovado carácter pre-paradigmático ante la permanente expansión y complejización de la base de conocimientos, cuya modularización es muy problemática. Al mismo tiempo, este trabajo también evidenció que existen algunos rasgos de consolidación en ciertas trayectorias tecnológicas e institucionales, como en el desarrollo y producción de proteínas recombinantes.

Lo anterior brindó el contorno tecno-productivo para estudiar la forma concreta que adopta el proceso de diferenciación tecnológica del capital en la industria biotecnológica. Se llegó a un esquema que tiene en el centro a las grandes empresas biofarmacéuticas (GEBF) como capitales potenciados a partir del lanzamiento permanente de medicamentos y terapias innovadoras, innovaciones que se gestan a partir del trabajo de las empresas especializadas en biotecnología (EEB), que funcionan como empresas tipo IV de capital tecnológico, y de las investigaciones desarrolladas en las instituciones de CyT, financiadas mayormente por fondos públicos. El trabajo de estas EEB e instituciones de CyT es integrado en los circuitos de innovación y redes de conocimientos articulados por las GEBF, o en algunos casos adopta un formato relativamente autónomo, pero que igualmente deriva en el control por parte de las GEBF a partir de su capacidad exclusiva de realizar los desarrollos biotecnológicos como innovaciones en el mercado, de forma sistemática.

A partir del lanzamiento al mercado de medicamentos innovadores, el plano de la reproducción mercantil se organiza con las GEBF planificando subsistemas de acumulación donde se insertan en forma subordinadas empresas farmacéuticas sin capacidad de innovaciones mayores, a partir de licencias de comercialización y/o de producción en mercados periféricos, o bien como empresas de manufactura por contrato (CMO) o de servicios especializados como en el caso de las empresas de investigación por contrato (CRO). Sin embargo, en el polo del capital reducido también hay un amplio segmento de empresas que compiten a partir de la imitación, una vez que vencieron las patentes de los medicamentos innovadores -o antes, allí donde el marco regulatorio lo permita-, lo que en el caso de los medicamentos biotecnológicos dio lugar al segmento de los biosimilares. Allí, las empresas que logran imitar en forma temprana las moléculas de origen biotecnológico que lanzan las GEBF funcionan como capitales tipo II de avanzada, es decir como capitales parcialmente potenciados, con cierto grado de autonomía técnica -que las diferencia de otros tipos de adoptadores oportunos- que posibilita la imitación creativa. Es así que el segmento de biosimilares funciona como un espacio estructural transitorio de valorización parcialmente potenciada para capitales con origen en países emergentes que alcancen determinados umbrales de infraestructura de ciencia y tecnología y experiencia en bioproceso.

La presentación realizada de las características estilizadas principales de las empresas de capital tecnológico, tecnológicamente potenciado, y parcialmente potenciado que integran la industria biofarmacéutica, que se resume en el Cuadro 4.5.1., debe entenderse como la resultante, en un período dado, de un proceso dinámico que involucra el desenvolvimiento del paradigma biotecnológico en el marco del proceso de diferenciación tecnológica del capital, que va reconfigurando la estructura industrial sectorial. Es a partir de este esquema -que a su vez es una forma concreta que adopta el proceso general de diferenciación tecnológica del capital- que se intenta comprender la forma de inserción de la industria biofarmacéutica argentina y las determinaciones territoriales involucradas en dicho proceso.

9.3. La manifestación en la Argentina del proceso de diferenciación en la industria biofarmacéutica, y el rol de la imitación temprana y creativa.

El análisis del mercado mundial biofarmacéutico brindó las claves para la caracterización de la trayectoria de la industria biofarmacéutica argentina. A nivel general la base empresarial nacional respondió a la emergencia del paradigma biotecnológico, en una primera etapa,

explorando y configurando un espacio de potenciación tecnológica parcial a partir de la imitación temprana y creativa de los productos biotecnológicos de primera generación, en momentos donde no se había consolidado un esquema regulatorio que fuera prohibitivo para firmas de escala media, y poniendo en valor tanto las capacidades de CyT especialmente altas en disciplinas afines la MBS¹⁹⁵, como también la experiencia productiva en bioprocesos. Posteriormente, con los cambios regulatorio que elevaron considerablemente las barreras a la entrada, se observa una etapa de consolidación en moléculas de primera generación biotecnológica, con fuerte inserción exportadora, mientras que solo un conjunto muy acotado de grupos empresarios pudieron avanzar con estrategias imitativas en segunda generación de biomedicamentos. En esta segunda etapa también se despliega otra forma de respuesta de los grupos locales, asociándose con las GEBF a partir de licencias de comercialización de biomedicamentos desarrollados y producidos en el extranjero, es decir adoptando un papel complementario (y subordinado) en los subsistemas del capital potenciado. De esas dos formas generales de respuesta de los capitales reducidos locales, se puso el foco sobre la que se asienta en la imitación temprana y en la adopción de capacidades productivas y de desarrollo biotecnológico relativamente autónoma.

Para avanzar en las formas más concretas de este proceso se identificaron las principales trayectorias a nivel de grupos empresarios, y sus estrategias asociadas. La literatura reveló cuatro conjuntos de estrategias principales vinculadas al segmento de biosimilares, uno a la formulación final de vacunas y otros biológicos, y un conjunto asociado al nicho de diagnóstico *in-vitro* (DIV) (Lavarello & Gutman, 2018a; Gutman & Lavarello, 2010, 2014a): (i) estrategias de imitación temprana en biosimilares de primera generación; (ii) estrategias de entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares; (iii) estrategia de entrada en biosimilares de segunda generación por salto de etapas; (iv) estrategia de imitación tardía de biosimilares de primera generación; (v) transferencia de tecnología para la formulación de biológicos; y (vi), por fuera de las empresas de biosimilares se destaca la estrategia de nicho en diagnóstico *in-vitro*. Entendido desde el marco de la diferenciación del capital, las estrategias y trayectorias empresariales i), ii) y iii) buscan aprovechar las condiciones diferenciadoras que brinda el sistema nacional de CyT en biotecnología, para ingresar al mercado como imitadores tempranos, aprovechando la posibilidad de ganancias extraordinarias asociadas al mercado de biosimilares que fuera mencionado en el Capítulo 4¹⁹⁶. Se señaló que, al menos como estrategia de entrada inicial al mercado biotecnológico, no aparece la estrategia de adopción oportuna tipo CMO - manufactura por contrato- en IFAs biotecnológicos¹⁹⁷, algo que en cambio se da en el caso v) de formulación y llenado final de medicamentos biológicos y vacunas, con la integración de una empresa subsidiaria de un grupo nacional en subsistemas de acumulación dominados por empresas transnacionales.

¹⁹⁵ Moderna biotecnología para la salud (MBS)

¹⁹⁶ Incluso la estrategia vi) también puede considerarse de esta manera, con las particularidades del segmento de DIV, donde las barreras regulatorias son distintas -no requieren grandes ensayos clínicos-.

¹⁹⁷ Como fuera señalado en el desarrollo de los casos de estudio, más recientemente, desde 2020, algunos de los grupos biofarmacéuticos empezaron a incursionar en el negocio de la manufactura por contrato como forma de aprovechar la capacidad instalada de bioproceso. El caso más destacado fue el acuerdo de transferencia tecnológica por el cual la EEB Mabxience produjo el IFA de la vacuna anti-Covid 19 de la multinacional AstraZeneca.

A partir de este panorama, se pudo avanzar en el estudio detallado de los casos más relevantes de tramas biotecnológicas, identificando su rol necesario para abordar los interrogantes de investigación de este trabajo; analizar, precisamente, cómo las estrategias mencionadas afectaron a los entramados locales biotecnológicos identificados, y cómo se adecúa cada patrón empírico al resultante de las hipótesis de trabajo.

9.4. Principales enseñanzas de la experiencia de los tres casos líderes en el desarrollo de biosimilares en la Argentina.

En base a la identificación de los grupos líderes que articulan los principales circuitos de aprendizaje tecnológico e I+D biofarmacéutica, donde encadenan varios proyectos sucesivos, se definieron tres posibles casos principales agrupados bajo un contexto competitivo de umbrales regulatorios y de experiencia crecientes, y de conocimiento estabilizados, correspondientes a desarrollos imitativos de primera y segunda generación biotecnológica:

- *Caso 1:* Estrategia imitativa de entrada temprana en biosimilares de primera generación, con alta integración vertical de I+D y productiva. Trama liderada por la EEB Biosidus, radicada en el AMBA.
- *Caso 2:* Estrategia imitativa de entrada secuencial de primera a segunda generación de biomedicamentos. Trama liderada por el grupo AMEGA, que articula a Zelltek (radicada en Santa Fe) y GEMA Biotech (AMBA) con la Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe) y la Universidad de Buenos Aires (AMBA).
- *Caso 3:* Estrategia imitativa de salto de etapas con entrada directa a segunda generación de biomedicamentos. Trama liderada por el grupo INSUD, que articula a Mabxience (AMBA) con la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), el Instituto de Oncología Roffo y el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) en el AMBA, con una CRO internacional.

El Capítulo 6 analizó la evolución del entramado de relaciones en torno a las experiencias de imitación muy temprana de medicamentos biotecnológicos de primera generación que se dieron alrededor de la trayectoria pionera de la empresa especializada en biotecnología (EEB) Biosidus. Este caso aporta aspectos reveladores sobre la movilidad de las proximidades en tramas lideradas por capitales parcialmente potenciados, dado que no solo se trata de un imitador muy temprano en sentido de ser “*first mover*” en los mercados de biosimilares donde ingresa, sino por entrar al sector cuando este recién estaba emergiendo, es decir, es un entrante temprano en el ciclo de la trayectoria biotecnológica a nivel mundial. Esto explica por qué, si bien se cumple la hipótesis de una alta proximidad geográfica en un momento inicial, el desafío de distancia cognitiva entre el grupo de origen —de base técnica farmoquímica— y la base de conocimientos de la biotecnología moderna se afronta mediante un fuerte proceso de integración vertical, por lo que al cabo de unos pocos años las proximidades en las dimensiones cognitiva y organizacional ya sean relativamente elevadas. El estadio naciente en la Argentina y el mundo de la trayectoria biotecnológica impedía o dificultaba la externalización de etapas, tanto del proceso de I+D como del (re) productivo.

En el segundo período bajo análisis salta a la vista la necesidad de distinguir entre la configuración de proximidades movilizadas por la empresa para la continuidad de sus desarrollos de biosimilares de primera generación, de aquella para sus desarrollos más originales y radicales, dado que el desafío de distancia cognitiva a resolver es muy distinto. Esto brinda elementos para contrastar la configuración de circuitos de I+D más propios del capital tecnológico o potenciado en sentido estricto, de los circuitos de aprendizaje articulados por imitadores tempranos, en este caso ambos liderados por la misma empresa. También en este período, se reafirma el rol habilitante que puede tener la proximidad geográfica a partir de facilitar la social, es decir los lazos de confianza personal, como catalizador en la concepción de proyectos de I+D y de la fluidez en su ejecución.

Con respecto a la tercera etapa, hay claras diferencias con el patrón de proximidades postulado en la hipótesis, principalmente ya que el caso estudiado muestra proximidades altas en el plano cognitivo y organizacional. Esto se debe a que en este período Biosidus, con fuerte recambio propietario y gerencial, rebalancea su cartera de I+D, dejando de lado los proyectos más originales, al buscar consolidar su posición a partir de mejoras incrementales en biosimilares de primera generación y apostar a la entrada en el nicho de terapias de reemplazo enzimático, proyectos que podía encarar a partir de las capacidades acumuladas, sin depender en lo sustancial de fuentes de conocimiento externas.

Es un interrogante abierto si Biosidus logrará sostenerse como capital parcialmente potenciado a partir de la imitación temprana, al tiempo que la gestión actual parece buscar un aumento del valor-capital de la empresa a partir de una racionalización que combine una gran coherencia entre la base de conocimientos involucrada en los proyectos de I+D y las capacidades adquiridas en bioproceso, con el aprovechamiento al máximo de ciertos activos complementarios -red de comercialización y marketing- mediante licencias de productos de otras empresas.

Posteriormente, el capítulo 7 agrupó el estudio de los dos casos líderes de la industria biofarmacéutica nacional en biosimilares de segunda generación, en un contexto de umbrales regulatorios y de experiencia crecientes. En primer lugar se analiza el caso correspondiente a entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares, liderado por el grupo Amega Biotech. Este caso muestra como la estrategia de un grupo empresario que buscó apalancarse en la centralización de varias EEB con el fin de afrontar el desafío de aprendizaje tecnológico para la entrada autónoma, temprana y secuencial en biosimilares de primera y segunda generación, implicó una configuración de proximidades cambiantes -hipótesis general 2-. Más particularmente, y en línea con la hipótesis específica 3, la proximidad geográfica a nivel local no fue condición necesaria ni suficiente, pero la construcción de una red a nivel geográfico intermedio -es decir nacional- fue la base habilitante que permitió resolver el problema de distancia cognitiva para el desarrollo de biosimilares de segunda generación, con la combinación de una instancia organizacional jerárquica -conformación del grupo empresario con integración vertical de EEB en T1-, y en simultáneo el establecimiento de vínculos organizacionales a un nivel intermedio, de desarrollo conjunto con el LCC-UNL y vínculo frecuente de provisión de servicios con institutos de CyT, basados también en lazos de confianza personal y alineamiento de incentivos sobre las reglas de difusión del conocimiento.

La dinámica de proximidades ante cierta consolidación tecnológica parcial –que permite la estabilización de los umbrales de conocimiento, al tiempo que se aumentan los requisitos regulatorios- se manifiesta en forma más clara en T3, lo que le permite al grupo empresario, a partir de la coherencia cognitiva adquirida en el pasaje de T1 a T2, externalizar etapas de procesos de I+D a partir de relaciones de menor proximidad organizacional, como la contratación de servicios puntales de I+D de terceros. Se manifiesta también una clara dependencia de sendero, donde los vínculos personales previos explican en buena medida con cuáles organizaciones vincularse. Sin embargo, la posibilidad de consolidar la posición de capital parcialmente potenciado a partir de la imitación temprana implicaría la recreación del problema de convergencia de la base de conocimientos –es decir de la ampliación de distancia cognitiva-, lo que no se da en este caso dado que el grupo empresario pospone el desafío y se concentra en consolidar la posición en biosimilares de primera y segunda generación. Esto se realiza con extranjerización por salida del socio nacional del grupo empresario madre. Esta trayectoria empresarial, en riesgo de encerramiento tecnológico, parece ser una forma de cuasi-reproducción de la estructura de diferenciación del capital al interior del polo del capital reducido, donde la filial nacional y su entramado de I+D asociado se integran en una estrategia imitativa a nivel regional sudamericano, liderada por capitales extranjeros.

El segundo caso abordado en el Capítulo 7 trata de una trayectoria que también desemboca en la entrada como imitador temprano de biosimilares de segunda generación, pero que se distingue de la anterior en que siguió una estrategia de salto de etapas, sin pasar por la experiencia previa de manufacturar IFAs de biosimilares de primera generación, y también saltando etapas en el desarrollo de producto -externalización del desarrollo de clones-. El actor central es un grupo farmacéutico internacionalizado de capitales argentinos, el grupo Insud. Este caso es el único de los anteriores que se encontraba operando a fines de la década de 2010 como un capital parcialmente potenciado a partir de la imitación temprana de medicamentos biotecnológicos, a un nivel quizás solo comparable con el caso de Biosidus durante la década de 1990 y primeros años 2000. En contraste con aquel caso de marcada internalización de etapas de I+D y productivas, en una fase muy temprana del paradigma biotecnológico, el caso de Insud siguió una estrategia similar a la de los grandes capitales potenciados del sector, a partir de una estructura en red que permitió diversificar el riesgo, externalizando las etapas de mayor incertidumbre. Esto en buena medida gracias a que el estadio del paradigma biotecnológico -y de la trayectoria tecnológica de medicamentos recombinantes- y la división funcional y social del trabajo en el sector al momento de su entrada lo permitieron.

A principios de los años 2020 esta estrategia parecía haber revelado tanto su potencial como sus límites. La entrada temprana al mercado de biosimilares de AMC argentino y de otros países de la región, y las consiguientes capacidades en bioproceso que permitieron su inserción como CMO del IFA de vacunas de vector viral recombinante en el subsistema de acumulación de una GEBF durante la pandemia, sumado a la entrada más tardía en mercado centrales como el Europeo, lo dotaron de una significativa capacidad de acumulación que permitió a la firma aumentar considerablemente su capacidad productiva tanto en la Argentina como en España, y

aun así no alcanzó los umbrales de recursos financieros necesarios¹⁹⁸ para el desarrollo y lanzamiento de nuevos biosimilares de segunda generación en los mercados más importantes - EEUU y Europa-, con mayores requerimientos de ensayos clínicos. Ante este escenario, el grupo decidió buscar un socio para capitalizar la empresa que tiene a cargo el negocio de biosimilares –Mabxience-, lo que concluyó con la venta en el año 2022, a una GEBF alemana, de la mayoría accionara de esta EEB. Esto revela el carácter limitado de este espacio de acumulación cuando queda mayormente restringido al mercado interno argentino, sin acceso a mercados de mayor de volumen, como el brasilero o el de países centrales, que permitirían acumular recursos para financiar ensayos clínicos comparativos de eficacia y seguridad.

En términos de su despliegue espacial, la trayectoria transcurre en sintonía con la hipótesis sobre el requerimiento transitorio de proximidad geográfica como habilitante del resto de las proximidades, aunque deja como posibilidad de cualificación el hecho que una vez adquiridas diversas capacidades complementarias clave a partir de la articulación con institutos de CyT locales, en T2 la clave de la estrategia fue el vínculo con una empresa en el exterior. Sin embargo, la más distintivo de este caso es como en T3 coinciden la maduración de una trayectoria tecnológica y la emergencia de un nuevo ciclo, lo que implica mayores umbrales de I+D del nuevo ciclo –plataformas de ARNm, terapias génicas, entre otras-, y de inversión mínima inicial y regulatorios del viejo ciclo -biosimilares de primera y segunda generación-. Al vender Insud la mayoría del capital de Mabxience a un grupo multinacional se amplía la distancia geográfica y disminuye la proximidad organizacional con las organizaciones de CyT nacionales -en contraste con la hipótesis específica 4-.

Este es un proceso en desarrollo, la trama liderada por Insud de imitación temprana de moléculas de segunda generación se desarmó, pero aún está por verse la trayectoria de absorción de nuevas biotecnologías por parte del grupo líder. Si algunas tendencias incipientes –como la transferencia de tecnología en ARNm- se consolidaran, potencialmente podría existir un cambio en el fenómeno para el cual son condiciones las proximidades: de ser condiciones para la imitación temprana pasan a ser condiciones para la adopción oportuna por transferencia tecnológica. Sin embargo, hay un elemento que permite relativizar lo señalado anteriormente, y es que en este caso no se extranjerizo el grupo empresario completo, sino sólo la división de biosimilares (Mabxience), con lo cual el grupo líder de la trama retiene un conjunto de empresas que han acumulado una importante cantidad de capacidades en biotecnología lo que le permite eventualmente rearmar su trama.

9.5. La cualificación de las hipótesis de trabajo.

Una visión de conjunto de las tramas -contrastación de patrones simultánea entre los tres casos y la hipótesis- ayuda a entender porque hay casos que parecen apartarse del patrón de las hipótesis, brindando elementos para su cualificación.

¹⁹⁸ Puede postularse como hipótesis que el acceso muy limitado al mercado brasilero, solo logrado en algunas moléculas puntales a través de transferencia tecnológica a un socio local, hace que el mercado regional sudamericano no tenga la escala necesaria para acumular estos recursos financieros.

- La hipótesis específica número 1¹⁹⁹ es en el fondo la diferenciación entre el capital tecnológicamente diferenciado en forma plena y el capital diferenciado reducido, y se cumple en los tres casos. Lo interesante fue ver lo sucedido con la búsqueda potenciación parcial de los capitales individuales analizados a partir de la imitación temprana y creativa. Los tres casos tienen alguna etapa en la cual los proyectos imitativos fueron exitosos, y la realización en el mercado de sus productos derivados permitió ganancias extraordinarias. Pero dado que se trata de la capacidad de renovar sistemáticamente la capacidad de acumulación extraordinaria a partir de reiteradas innovaciones, se plantea el interrogante sobre si dicha capacidad se logró y en qué medida. Una posible respuesta es que lo lograron transitoriamente -Biosidus durante los años 1990 y primeros 2000, Insud desde la segunda mitad de los 2010, a partir de la exitosa inserción como imitador temprano de anticuerpos monoclonales, Amega más limitadamente que los casos anteriores, tanto en primera generación como en segunda generación-. La otra posibilidad es que en ninguno de los tres casos se logró consolidar la potenciación parcial en sentido fuerte (o quizás solo Insud, dependiendo de qué suceda en su etapa post-Mabxience), y que la imitación temprana y creativa es la forma que adopta la competencia en este sector, que culmina con la reducción de los capitales simples por parte del capital plenamente potenciado, tanto por los umbrales móviles que logra imponer -regulatorios, de adelanto de inversión financiera necesaria- como por la capacidad de ejercer el poder centralizador vía fusiones y adquisiciones.

- Los tres casos muestran sintonía con la hipótesis específica número 2²⁰⁰. En todos ellos existió una empresa líder que coordinó circuitos de aprendizaje integrando el trabajo de actores diversos, en especial el de instituciones de CyT y algunas EEB relacionadas. En el caso de Biosidus esto se da vía muy elevada integración vertical y absorción de investigadores y docentes universitarios, mientras que Amega e Insud muestran una casi-reproducción de los circuitos típicos liderados por el capital potenciado - integrando EEBs y articulando con instituciones de CyT-. Esto coexistió con algunos vínculos de otro tipo, donde estos grupos actuaron como licenciarios de tecnología de algunas etapas de la I+D. Precisamente este tipo de vínculo se acentúa en el caso de Insud en T3 para la adopción de nuevas generaciones de productos.

¹⁹⁹ Hipótesis que refiere a la diferenciación a nivel de los grupos líderes globales y los grupos locales, donde los primeros operan como capitales tecnológicamente potenciados con ventajas financieras, tecnológicas y regulatorias asociadas a su acceso privilegiado a las oportunidades de ciencia y tecnología (CyT) de frontera y su capacidad de incidir en la definición del marco regulatorio, mientras que los segundos funcionan como capitales reducidos de avanzada, compensando parcialmente estas desventajas al aprovechar ventanas de oportunidad para imitadores tempranos a partir de su experiencia en bioprocesos y cultivos celulares, su acceso a la infraestructura de CyT de la región, así como el aprendizaje regulatorio en conjunto con las autoridades regulatorias locales.

²⁰⁰ Diferenciación entre los grupos locales con capacidad de diferenciación tecnológica parcial y las firmas y organismos de CyT que forman parte de los sistemas locales de innovación y producción, que brindan las condiciones de diferenciación (parcial) de los primeros a través de proveer su experiencia en cultivos celulares, analítica y recursos humanos altamente calificados en disciplinas vinculadas a la biotecnología moderna.

- La hipótesis específica número 3²⁰¹ parece operar en los tres casos, pero más claramente en los casos de Biosidus y Amega, donde el problema de distancia cognitiva a resolver en T1 y T2 se aborda mediante estrategias con fuerte internalización de etapas de la cadena de I+D y reproductiva, para lo que se apoyan, con diverso grado de proximidad organizacional, en las capacidades de las instituciones de CyT locales. La trayectoria de Biosidus tiene como particularidad que, al darse en un momento muy inicial del paradigma biotecnológico, tuvo que recurrir a una muy alta integración vertical, es decir una proximidad organizacional más elevada que la esperable según la hipótesis. En cambio, en el caso de Insud se externaliza una de las etapas claves de la I+D, el desarrollo de clones, con su compra a un proveedor extranjero, lo que implica menor proximidad organizacional que el caso de Amega –y del propio T1 de Insud- y de Biosidus, y como correlato una menor proximidad geográfica.
- En relación a la hipótesis específica 4²⁰², las tramas de Biosidus y Amega se apartan del patrón sugerido principalmente porque atraviesan un proceso de *lock-in* tecnológico. Entonces los nuevos proyectos de I+D se realizan en el marco de una proximidad cognitiva elevada, postergando el problema de convergencia tecnológica. Además en estos casos la proximidad geográfica relativamente alta está centralmente vinculada a la proximidad organizacional -alta integración vertical de la cadena de I+D y del proceso (re)productivo-. En cambio el T3 de Insud implica cambios considerables de la base de conocimientos involucrada en sus nuevos desarrollos, dada la pérdida de centralidad de su EEB dedicada a biosimilares –por su venta a una multinacional-, y por un cambio que pareciera existir en el modo de asimilar las nuevas biotecnologías por parte de este grupo, pasando de la imitación creativa a la adopción vía transferencia tecnológica. Al abordarse el problema de convergencia tecnológica vía transferencia, el rol habilitante de la proximidad geográfica a nivel local y nacional pierde relevancia. Por ello esta Tesis insistió desde el comienzo en distinguir la vía adoptativa de la imitativa.

9.6. Elementos de cualificación de categorías y conceptos del marco teórico propuesto.

Respondiendo al objetivo específico número 3, a partir de lo observado en los tres casos de estudio y del análisis general del sector se habilitan un conjunto de discusiones teóricas sobre el marco de proximidades desde la perspectiva de la diferenciación del capital y el ciclo de vida del paradigma biotecnológico. A continuación los principales aportes que surgen de esta discusión:

²⁰¹ Los proyectos de I+D, el aprendizaje tecnológico y la generación de complementariedades entre la I+D y la manufactura suelen estar acompañados en una primera instancia de una alta proximidad geográfica, mientras que en una segunda instancia -con ciclos tecnológicos y de generaciones de productos más maduros- cobra mayor relevancia la proximidad organizacional, donde diferentes tipos de articulaciones como redes y alianzas, o integración vertical en grupos empresarios, pueden combinarse con menores niveles de co-localización. Es la conjunción del efecto del ciclo de la trayectoria tecnológica con determinaciones del proceso de diferenciación del capital.

²⁰² La necesidad permanente de re-innovar de los grupos empresarios que buscan sostener la diferenciación tecnológica parcial a partir de estrategias imitativas autónomas, en conjunción con la aparición sucesiva de nuevas oleadas biotecnológicas que recrean el desafío del aprendizaje tecnológico, dan lugar a un tercer momento donde se rejerarquiza la proximidad geográfica, no como condición necesaria ni suficiente, sino como habilitante y facilitadora de las otras dimensiones de proximidades.

- La proximidad geográfica, en sentido físico-espacial, no aparece como necesaria ni suficiente en los casos estudiados, pero si tiene un rol mucho mayor en el primer caso, correspondiente a la etapa inicial de la trayectoria biotecnológica, mientras que parece diluirse en las etapas posteriores, lo que habla de cierta consolidación del ciclo del paradigma. Además los casos también validan que la cercanía geográfica facilita la construcción de confianza personal, permitiendo una mayor fluidez en la comunicación entre personas de diferente pertenencia organizacional. A su vez, el nivel intermedio asociado al Estado-nación parece ser el principal reforzador de esta dimensión geográfica²⁰³.
- Se postuló una relación entre la distancia cognitiva y la necesidad de recurrir a niveles intermedios de proximidad organizacional. Si el problema de aprendizaje puede resolverse con la base de conocimiento y capacidades ya adquiridas, no es (tan) necesaria la complementación con actores externos. A modo muy exploratorio, puede plantearse también que el hecho de que con baja proximidad cognitiva no proliferen proximidades organizacionales bajas –ej. contratación en el mercado-, puede deberse a los problemas de modularización de la base de conocimientos biotecnológica.
- Se observa como patrón compartido de los tres casos que los grupos locales finalmente se desprenden de las unidades de negocios de biosimilares. Esto presenta un problema si no se define claramente la unidad de análisis, dado que es fundamental poder identificar en cada momento cuál es la trama que está bajo estudio, y los actores que la integran. Las disyuntivas se presentan cuando el camino del proceso de trabajo en un circuito de I+D, o en varios, se separa del camino de la firma que lideraba la trama. Es en el caso de Insud y la venta de la EEB Mabxience en T3 donde se observa con mayor claridad este problema. Ante esto el presente trabajo se inclina por identificar cuál es el capital que comanda, en cada caso, estos circuitos y subsistemas. La trama entonces tiene una configuración de actores cambiantes, y la unidad está dada por el capital centralizador.
- Debe considerarse que la configuración de proximidades se altera según el tipo de circuito de aprendizaje, o I+D, sea imitativo, adoptativo o de innovaciones mayores. Esto se ve claro en el caso de Biosidus, durante el período T2, en la diferencia entre los proyectos vinculados a biosimilares y los más innovativos. La empresa puede funcionar con el esquema de alta proximidad cognitiva, organizacional y geográfica para afrontar proyectos cercanos a su base de conocimiento -biosimilares para terapias de reemplazo enzimático, mejoras incrementales-. En cambio, sus proyectos más originales ponen en juego bases de conocimientos complementarias, ante lo que debe recurrir a acuerdos organizacionales de nivel intermedio con distintas instituciones de CyT –aquí se ve cómo actúa la relación entre proximidad cognitiva y organizacional que se mencionó más arriba-. Esto se aprecia también en casos como el de Insud, donde hubo etapas que se apoyaron en la adopción vía mercado, o vía transferencia tecnológica, con una

²⁰³ Planteando el interrogante de si en realidad lo que está operando es la proximidad institucional o incluso una proximidad a nivel cultural.

configuración de proximidades distinta -la organizacional y la geográfica son claramente más bajas-.

- En cuanto a la necesidad de refinar el marco de diferenciación tecnológica del capital, esta Tesis sugiere el aporte de distinguir entre la vía adoptativa y la imitativa como formas de diferenciación tecnológica parcial del capital, lo que se desarrolló a lo largo de todo este trabajo. Además, se reflexionó en términos conceptuales acerca del trabajo que se realiza en los circuitos de I+D imitativos. Al no tratarse de innovaciones mayores ni completamente originales, es posible interrogarse sobre la naturaleza del trabajo realizado en estos circuitos o redes, si pertenece a la esfera del trabajo reproductivo o si se está ante un proceso laboral centrado en la función creativa del trabajo. El estudio en detalle de las tramas de desarrollo de biosimilares parece apoyar la idea de que se trata de esto último. Son desarrollos donde el aprendizaje tecnológico es el objetivo central del proceso laboral, y -tal como señala la literatura neoschumpeteriana- la interacción entre agentes heterogéneos es clave²⁰⁴. Puede postularse, entonces, que en los procesos de imitación creativa se trata de la articulación del trabajo de recreación de técnica productivas, mediante el cual un conjunto acotado de capitales tipo II logran una capacidad extraordinaria de acumulación, la potenciación parcial del capital.
- A los ciclos de los paradigmas tecnológicos se los entiende como la “envolvente” de una multiplicidad de ciclos tecnológicos. En el estudio de los casos surgieron elementos que dan indicios de que la evolución del estadio de un paradigma tecnológico -en este caso el biotecnológico-, se ve reflejada en el grado de división social del trabajo. Resulta claro que la posibilidad de externalizar al mercado etapas del proceso de I+D y (re)productivo era significativamente mayor al momento que Insud se dispone a ingresar al mercado de biosimilares -en torno al año 2010-, que la presente en la década de 1980 cuando ingresa Biosidus. A su vez, la renovación permanente de la base de conocimientos, con sus nuevas oleadas y generaciones de productos, presente en todos los períodos en los casos estudiados, se manifiesta particularmente en T3 con un nuevo elevamiento de los umbrales de conocimiento, acceso a infraestructura de CyT y costo de la I+D. La combinación de la elevación de estos umbrales con la propia de los elementos de consolidación en la trayectoria de proteínas recombinantes se convirtió en un límite para las estrategias de imitación temprana de los grupos locales.
- El paradigma biotecnológico combina rasgos pre-paradigmáticos con algunos elementos de consolidación. Hay elementos de consolidación que están asociados al ciclo de vida de productos o tecnologías particulares -por ejemplo, la producción de proteínas recombinantes-. Sin embargo, el ciclo general del paradigma permanentemente se ve disrumpido por nuevas oleadas de conocimientos, y va progresando por más que lo haga

²⁰⁴ Precisamente, el “aprendizaje interactivo” neoschumpeteriano es un aspecto de la función genérica del trabajo humano de crear y recrear sus técnicas productivas. La genericidad de ese carácter interactivo se manifiesta no solo en el trabajo de los circuitos de I+D innovativos, sino también en actividades reproductivas como la manufactura, donde la interacción proveedor-usuario, las complementariedades con la I+D, el “aprender haciendo”, etc., son claves para el aprendizaje tecnológico.

sin coherencia plena²⁰⁵. Es en ese marco que avanzó la división social del trabajo, es decir que se abrió un mercado para ofrecer servicios tecnológicos especializados, servicios de investigación –CRO de ensayos pre-clínicos y clínicos-, y para CMOs especializadas en distintas fases del bioproceso. No obstante, esto no quiere decir que la biotecnología sea altamente modulizable. Este es clave. Se señaló que la modularización de la base de conocimientos de la biotecnología moderna es muy problemática, dado que los avances sustanciales en la frontera de conocimiento no redundan linealmente en un aumento de la productividad de la I+D, sino que aumentan la complejidad de la base de conocimientos, impidiendo desplegar todo el potencial del paradigma (Hopkins et al., 2007; Pisano, 2006b). Si no se considera este punto, y no se distingue de lo que sucede, por ejemplo, en el paradigma de las TICs, uno pierde vista una de las especificidades fundamentales que mantiene hasta el presente el proceso de trabajo en los circuitos de innovación y aprendizaje biotecnológicos. La historia de la I+D en el sector biofarmacéutico es la historia de cómo el capital potenciado lidia con este problema de (falta de) modularización en la articulación de sus circuitos y redes de innovación -incluido el papel que juega en ello la llamada “financierización”-.

9.7. Reflexiones finales sobre la condición periférica, la biotecnología y el desarrollo económico de la Argentina.

Se señaló cómo el enfoque de las proximidades sirve para estudiar la manifestación territorial de los circuitos de innovación y aprendizaje, y de los subsistemas de acumulación del capital tecnológicamente potenciado. Esto permite explicitar cómo el trabajo realizado en entramados innovativos es parte de un proceso más amplio, en el cual deben distinguirse los circuitos de innovación, que generan las condiciones por las cuales el trabajo explotado por el capital potenciado en el circuito reproductivo logra ganancias extraordinarias que le dan una capacidad de acumulación superior, a costa de reducir la de aquellos capitales que no pueden acceder a tales condiciones de trabajo. Esto permite también determinar las relaciones jerárquicas claves que se incluyen en la dimensión organizacional -quién planifica a quién-. Además, para comprender la dinámica más concreta de este proceso se debe tener en consideración el desenvolvimiento de los paradigmas tecnológicos, en este caso el de la biotecnología moderna, que alterara el nivel de proximidad en distintas dimensiones que enfrentan las tramas, con impacto directo sobre la base de conocimientos, la configuración institucional y las formas organizacionales.

Propio de una investigación centrada en un ámbito periférico del sistema capitalista, se traduce este esquema para casos de grupos con estrategias de imitación temprana y adopción oportuna de tecnología. La clave es articular circuitos de I+D para imitar u adoptar tempranamente los productos biotecnológicos que se lanzan a nivel internacional. La posibilidad de montar dicho negocio está vinculada a las capacidades acumuladas del sistema de CyT local y nacional, como también a las de empresas o grupos con experiencia productiva, regulatoria y comercial en el mercado farmacéutico. Así, las tramas estudiadas son parte del circuito total del capital que rota en estas actividades. Para los capitales individuales líderes de cada trama se trata de

²⁰⁵ Hay heurísticas de investigación y resolución de problemas que van generando dependencia de sendero, se va conformado un andamiaje institucional, que aunque esté en permanente disputa, tiene aspectos de difícil reversibilidad, al menos en el corto y mediano plazo.

comprometer capital en actividades evitando las etapas más riesgosas, y acumular todo lo posible en la fase de realización mercantil de los productos biofarmacéuticos, evaluando en todo momento las perspectivas a futuro, donde la venta de las unidades de negocios de biosimilares puede brindar una salida cuando la incertidumbre en torno a las barreras a la entrada para nuevos lanzamientos son muy altas y a su vez prolifera la competencia en los productos ya en el mercado.

La estrategia particular para lograr el aprendizaje tecnológico puede presentar configuraciones de proximidades distintas. Sin embargo, resaltamos lo planteado en la hipótesis específica 4: en tanto estos grupos líderes busquen mantener la potenciación parcial, van a depender de las condiciones de trabajo generadas a partir de los sistemas locales y nacionales de CyT. En esto se revela una centralidad del Estado-nación, que no es original de este trabajo, pero que a veces se diluye en la literatura sobre estudios económicos regionales, y atañe a una dimensión institucional que debe profundizarse. El Estado-nación es un vehículo para la segmentación del mercado mundial biofarmacéutico, lo que es muy claro en la definición del marco regulatorio, pero también compete a este el sostenimiento con recursos financieros y administrativos del sistema de CyT, y mediante la política industrial fomentar la creación y sostenimiento de una base empresarial industrial para aprovechar las oportunidades tecnológicas generadas en dicho sistema.

A su vez, los resultados de los estudios de caso de la Tesis también permiten situar el problema en un plano más general, revelando como las estrategias de desarrollo de biosimilares, con sus entramados asociados, contribuyen a reproducir al sistema de innovación argentino como sistema adoptativo y adaptativo de tecnologías desarrolladas en sistemas de innovación plenos (Levin, 1977), lo que brinda las condiciones para el surgimiento de actores que funcionan como complemento específico del capital potenciado en el sector biotecnológico. Es una forma en que se reproduce la polarización entre capital potenciado y reducido, y de hecho es una forma en que se reproduce la relación centro-periferia en la era del capital tecnológico. El sistema de innovación argentino no solo brinda recursos humanos calificados, no solo realiza investigaciones que son articuladas en el exterior en los circuitos de innovación del capital potenciado, también permite el surgimiento de capitales tipo de II de avanzada con capacidad de desarrollar las capacidades necesarias para insertarse en los subsistemas del capital potenciado, como productores de IFAs biotecnológicos, como formuladores finales, y como centros de investigación por contrato en ensayos clínicos²⁰⁶.

¿Cuáles son las condiciones, espacios estructurales y estrategias acordes que logren mantener y reproducir al sistema de innovación argentino como capaz de adoptar tecnología en forma oportuna, y si es posible, acumulación de capacidades y capital mediante, pasar secuencialmente a conformar un sistema de innovación pleno en el largo plazo? Es la pregunta

²⁰⁶ En la particular, dominar el bioproceso de proteínas recombinantes a escala industrial, en condiciones BPM, termina siendo de especial interés para grandes multinacionales biofarmacéuticas, aunque en el proceso de construcción de estas capacidades se hayan establecidos intensos procesos de competencia.

por las características esenciales de cualquier proceso de desarrollo económico contemporáneo²⁰⁷.

La discusión en torno a las posibilidades de desarrollo económico abiertas por las biotecnologías para un país como la Argentina va más allá del segmento de los biomedicamentos, como es propio de una tecnología transversal. Pero se pueden remarcar algunas enseñanzas que deja el estudio de las tramas en torno al desarrollo de biosimilares. Como se mencionó, que haya sido posible la existencia misma de estos entramados se debe tanto a que el país contaba, al momento de emergencia del paradigma biotecnológico a nivel mundial, con una importante infraestructura pública de CyT en química, biología y ciencias médicas, como con una base empresaria farmacéutica nacional significativa. Y los tres casos analizados densificaron las regiones locales y el sistema nacional de innovación, cuanto menos en dos de los periodos analizados. Por su parte, estas estrategias no estuvieron exentas de límites, y las tres culminaron con extranjerización de las unidades de negocios de biosimilares. La visión de conjunto avala la idea de que el mercado interno argentino de biomedicamentos no tiene la escala suficiente para afrontar los crecientes costos de desarrollo de nuevos biosimilares y biomedicamentos, debido principalmente al capital que se debe adelantar por los requisitos de ensayos clínicos. Sin duda, la sustentabilidad Inter temporal y en escala ampliada de estrategias como las descritas necesitan acceder, como mínimo, al mercado ampliado regional, donde el acceso al mercado brasilero sería fundamental.

Queda, además, el interrogante sobre cuál será el impacto de la tercera generación de productos biotecnológicos, dado que aún no se vislumbra en forma clara cuál es la posibilidad para la industria biofarmacéutica local. En especial las terapias génicas y las terapias celulares parecen reforzar las barreras a la entrada en el segmento de biomedicamentos. Puede ser distinto en el caso de la nueva plataforma de ARNm, donde las capacidades en producción de IFA y formulación de proteínas recombinantes dan una base para adopción vía transferencia tecnológica. Habrá que ver cómo se desarrolla este segmento en los próximos años, aún en estadio muy inicial.

En definitiva, y puesto en perspectiva, el sistema nacional argentino de innovación que se caracterizó como adoptativo es sumamente relevante. Pionero en su momento a nivel latinoamericano—junto con el cubano-, sigue siendo hoy en día el principal centro de producción de IFAs recombinantes de la región, y existe un variado y creciente ecosistema de EEB en otras áreas, tanto de salud humana, como agrobiotecnología, alimentos funcionales y biotecnología para procesos industriales. Qué tramas irán despuntando, en cuáles nichos de mercado, qué formas organizacionales, y como resultado qué configuración de proximidades se adopten es una pregunta abierta para futuras investigaciones. Lo que aparece con claridad es que las aplicaciones en salud y en el sector biofarmacéutico son clave como generadoras de capacidades que luego derraman a otras aplicaciones. Y el carácter no plenamente modulizable de la I+D biotecnológica realza la necesidad, a nivel sistémico, del sostenimiento de una industria biotecnológica nacional dinámica y preparada para adoptar las oportunidades abiertas por las sucesivas oleadas biotecnológicas (Sztulwark & Lavarello, 2021). El sector biofarmacéutico en

²⁰⁷ Esto es abordado por Sztulwark (2020) al actualizar la proposición clásica sobre la relación centro-periferia por parte del estructuralismo latinoamericano.

particular es, por capacidades acumuladas, un segmento estratégico que debiera ser sostenido e impulsado por la política industrial, tecnológica y sanitaria del país.

Por ello, contar con grupos de base nacional en el sector biofarmacéutico es clave para el desarrollo de la biotecnología en la Argentina, y para que ésta aporte al desarrollo económico en tanto este *“continúa descansando en la capacidad de cada país de participar en la creación y difusión de conocimientos y tecnologías”* (Ferrer, 2009). El rol articulador, centralizador, de los circuitos de I+D por parte de los grupos biofarmacéuticos es ineludible, y también el conjunto de capacidades y “activos” complementarios para realizar sus productos derivados en el mercado. La forma concreta, los instrumentos específicos, que deba adoptar la política industrial y tecnológica en este sector -y la articulación política capaz de sostenerla- escapa a esta reflexión general. Pero sin el Estado-nación actuando en forma deliberada para fortalecer la base industrial nacional y el sistema nacional de ciencia y tecnología, la competencia en el mercado mundial no va a hacer más que ensanchar la jerarquización de empresas, países y regiones, profundizando la posición subordinada del espacio nacional argentino en la estructura polar del capital diferenciado.

Anexo 1. Empresas e instituciones entrevistadas.

Entre las fuentes primarias de este trabajo se incluyen una serie de entrevistas realizadas a personal de empresas e instituciones de CyT, que tuvieron lugar entre los años 2019 y 2023. Algunas de ellas se realizaron exclusivamente para este trabajo, y otras fueron hechas en el marco de otros proyectos en los cuales participó el autor de esta Tesis, como fue el caso de un estudio de las potencialidades de la Industria 4.0 en el sector salud realizado por la CEPAL²⁰⁸ por encargo de la Provincia de Santa Fe (Erbes et al., 2019), un estudio sobre el potencial de sustitución de importaciones en biosimilares realizado en el marco del Consejo para el Cambio Estructural de Ministerio de Desarrollo Productivo de la Nación (Gutman, Lavarello, & Pita, 2021), un estudio sobre sector biofarmacéutico en la Provincia de Buenos Aires (Gutman, Lavarello, Pita, et al., 2021), y una evaluación, por encargo del BID²⁰⁹, de los instrumentos orientados a soluciones para la pandemia del Covid-19 implementados por la Agencia I+D+i. A continuación el listado de organizaciones entrevistadas, en el cuadro A1.1.

Cuadro A1.1. Listado de organizaciones entrevistadas en el período 2019-2023.

Nombre o razón social	Tipo de organización
Biosidus SA	Empresa privada
Amega Biotech	Empresa privada
Mabxience SA	Empresa privada
Laboratorio Pablo Cassará	Empresa privada
Laboratorio Richmond	Empresa privada
Eriochem SA	Empresa privada
Wiener Lab	Empresa privada
Laboratorio de Hemoderivados de Córdoba (UNC)	Laboratorio Público
Instituto de Biológicos ANLIS-Malbrán	Laboratorio Público
Inmunova SA	Empresa privada
Terragene (división DIV)	Empresa privada
Centro de Biotecnología Industrial – INTI	Instituto público de CyT
INCUINTA – INTA Castelar	Instituto público de CyT
PROIMI - CONICET	Instituto público de CyT
Centro Biotecnológico del Litoral (ex Laboratorio de Cultivos Celulares) - UNL	Instituto público de CyT
Instituto de Biológicos “Tomás Perón”	Instituto público de CyT

²⁰⁸ Comisión de Economía para América Latina de las Naciones Unidas.

²⁰⁹ Banco Interamericano de Desarrollo.

Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA)	Universidad pública
Facultad de Ciencias Exactas (UBA)	Universidad pública
Laboratorio Industrial Farmacéutico SE	Laboratorio Público
Laboratorio de Especializadas Medicinales	Laboratorio Público

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Guía de entrevista a empresas.

1. Preguntas introductorias.

Serían algunas pocas preguntas para abrir el diálogo. Podrían ser preguntas sobre posición actual y/o trayectoria del entrevistado/a en la empresa. Otra alternativa, en caso de que el entrevistado/a ya sea conocido del equipo de investigación, es introducir la novedad en el foco de la presente entrevista (los entramados) y comenzar a preguntar directamente según la sección 2.

2. Trayectoria y capacidades.

- a. Consolidación, principales productos por ventas, proyectos de I+D más relevantes. (T2)
 - i. Luego de la etapa inicial, ¿cuáles fueron sus principales productos?
 - ii. ¿Cuáles los proyectos de I+D más relevantes?
- b. Situación actual, cantidad de empleados, I+D. (T3)
 - i. ¿Cuántos empleados tiene la empresa? ¿Cuántos en el área de I+D?
 - ii. Principales clientes: ¿está comercializando en forma directa el producto final? ¿asociado a grandes distribuidoras? ¿Vende productos o servicios a otras empresas de industria farmacéutica? (proximidad organizacional)
 - iii. Principales proveedores: ¿produce el IFA²¹⁰ de sus productos? ¿se provee localmente de IFA o importa? ¿Contrata el *fill & finish*²¹¹ a terceros? (proximidad organizacional)
 - iv. ¿Exporta? Destinos, antigüedad, participación en total de ventas, ¿IFA, formulación final?
 - v. ¿Cuáles son nuevos proyectos de I+D?

3. Proximidades dinámicas, en circuitos de innovación y subsistemas de acumulación.

- a. ¿Cuáles fueron las actividades realizadas en los proyectos de I+D en T2?, ¿las mismas que T1?
- b. ¿Estas actividades estuvieron a cargo solo de su empresa o también de algunas de las empresas/CRO/institutos que participaron en el proyecto? (proximidad organizacional)
- c. ¿Qué tipo de acuerdo poseen con las otras partes del proyecto? ¿Informal (colaboración) o formal (alianza, acuerdo, convenio, etc.)? ¿este tipo de vínculo cambio a lo largo del proyecto? (proximidad organizacional)

²¹⁰ El ingrediente farmacéutico activo (IFA) o “principio activo”, es el componente de un medicamento que genera la actividad farmacológica específica o principal que se busca.

²¹¹ La etapa de formulación final, o de “llenado y acabado” (en inglés, *fill and finish*), es cuando el compuesto final de un producto biofarmacéutico es acondicionado y fraccionado según la forma de aplicación de final específica, como por ejemplo jeringas prellenadas, viales, suspensión liofilizada, etc.

- d. ¿Dónde se localizaban estas empresas/institutos colaboradores del proyecto? (proximidad geográfica)
- e. ¿Con qué frecuencia se reunían y en qué instancias se hacía necesario hacerlo? (proximidad geográfica y social)
- f. ¿Cómo se inició el vínculo entre los y las participantes del proyecto? (proximidad social)
 - i. ¿Ha habido una asociación antes?
 - ii. ¿Han tenido experiencias profesionales comunes?
 - iii. ¿Conocía la reputación del socio/a?
 - iv. Si no hubo contacto previo al proyecto, ¿por qué lo/a eligió?, ¿cómo llegó a él/ella?
- g. ¿Estas actividades llevadas adelante por empresas/institutos colaboradores requerían al inicio del proyecto experiencia, formación y/o conocimientos diferentes a las que tenía su empresa? ¿esto cambió a lo largo del proyecto? (proximidad cognitiva)
- h. ¿Cómo se coordinan las actividades? ¿En caso de existir distintas perspectivas en alguna etapa del proyecto cómo se solucionaron? (proximidad organizacional)
- i. ¿Cuáles eran las principales motivaciones de cada empresa o institución integrante del proyecto de I+D? Sobre difusión y/o reparto de las ganancias de resultados, ¿se priorizaba patentar, publicar o el secreto industrial ¿estas preferencias cambiaron a lo largo del proyecto? (proximidad institucional)

4. Perspectivas a futuro.

- a. ¿Hacia dónde considera que debería apuntar el desarrollo tecnológico de la empresa en los próximos años?
- b. ¿Usted conoce algún programa nacional, provincial o local que apunte estas tecnologías o acciones?
- c. ¿Cuál considera que pueden ser las políticas públicas orientadas a la promoción tecnológica en el país?

Anexo 3: Clasificación de posiciones aduaneras de medicamentos biotecnológicos y biológicos utilizada en bases de comercio exterior.

Cuadro A3.1. Base 1998-2015. Clasificación a 12 dígitos de desagregación.

Posición Aduanera	Clasificación
2937110000U	Somatotropina y análogos
2937120000F	Insulina y análogos ADNr
2937191000Z	Extractivos
2937192000J	Extractivos
2937193000U	Extractivos
2937194000D	Extractivos
2937195000N	Extractivos
2937199000C	Extractivos
3002101100V	Antiofídicos y otros antivenenosos extractivos
3002102400C	Extractivos
3002102600T	AMC ADNr
30021029110Z	Extractivos
30021029111B	Reactivos de diagnóstico
30021029119U	Reactivos de diagnóstico
30021029190A	Reactivos de diagnóstico
30021029900P	Filgrastim y otros ADNr
3002103100P	Extractivos
3002103200X	Extractivos
3002103300E	Extractivos
3002103600C	Interferón ADNr
30021036100H	Interferón ADNr
30021036200N	Interferón ADNr
3002103700K	Extractivos
3002103800T	AMC ADNr
30021038100Y	AMC ADNr
30021038900R	AMC ADNr
30021039110J	Interferón ADNr
30021039130Q	Interferón ADNr
30021039190K	Interlukina ADNr
30021039200L	Otros ADNr 1ra generación
30021039300R	Otros ADNr 2da generación
30021039400X	Eritropoyetina ADNr
30021039900Z	Otros ADNr 1ra generación
30022013000Z	Vacunas ADNr
30022019100A	Vacunas ADNr
30022023000J	Vacunas ADNr
30022029100K	Vacunas ADNr
30043911000T	Somatotropina y análogos

30043913000H	Extractivos
30043929100U	Eritropoyetina ADNr
30043929900M	Extractivos
30049099190U	Filgrastim pegilado ADNr
38220010000R	Reactivos de diagnóstico

Notas. ADNr: ADN recombinante; AMC: anticuerpos monoclonales

Fuente: elaboración propia.

Cuadro A3.2. Base 2012-2020. Clasificación a 12 dígitos de desagregación.

Posición Aduanera	Generación Bio	Grupos de moléculas
29371100000U	1ra Gen	Somatotropinas
29371200000F	1ra Gen	Insulinas
29371910000Z	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
29371920000J	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
29371940000D	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
29371990000C	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30012010000H	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30012090900K	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021011000V	Extractivo	Antiofídicos y antivenenosos
30021019200R	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021024000C	Extractivo/2da Gen	Factor VII, VIII, IX
30021026000T	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021029110Z	2da Gen	Otros bio
30021029111B	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021029119U	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021029190A	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021029900P	1ra Gen	Otros biot 1ra generación
30021031000P	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021032000X	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021033000E	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021035000V	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021036000C	1ra Gen	Interferones
30021036100H	1ra Gen	Interferones
30021036200N	1ra Gen	Interferones
30021037000K	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021038000T	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021038100Y	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021038900R	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021039110J	1ra Gen	Interferones
30021039130Q	1ra Gen	Interferones
30021039190K	1ra Gen	Otros biot 1ra generación
30021039200L	1ra Gen	Otros biot 1ra generación
30021039300R	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021039400X	1ra Gen	Eritropoyetina
30021039900Z	1ra Gen/2da Gen	Otros biot 1ra y 2da gen

3002110000P	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021211000U	Extractivo	Antiofídicos y antivenenosos
30021212000B	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021213000J	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021214000R	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021215000Z	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021216000G	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021219100K	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021219200Q	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021219300W	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021219400B	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021219900D	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021221000D	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021222100R	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021222900K	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021223000U	Extractivo/2da Gen	Factor VII, VIII, IX
30021224000B	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021229100V	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021229200A	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021229900N	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021231000N	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021232000W	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021233000D	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30021234000L	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021235000U	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021236000B	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021239100E	Extractivo/1ra Gen/2da Gen	Otros bio
30021239900Y	Extractivo	Otros derivados plasmáticos
30021300000N	Extractivo/2da Gen	Otros bio
30021410000K	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021490110X	1ra Gen	Interferones
30021490120A	1ra Gen	Interferones
30021490190Y	1ra Gen	Interferones
30021490400K	1ra Gen	Eritropoyetina
30021490900M	Extractivo/2da Gen	Otros bio
30021510100C	1ra Gen	Interferones
30021510200H	1ra Gen	Interferones
30021520100M	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021520900F	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021590110J	1ra Gen	Interferones
30021590120M	1ra Gen	Interferones
30021590190K	1ra Gen	Interferones
30021590300R	2da Gen	Anticuerpos Monoclonales
30021590400X	1ra Gen	Eritropoyetina
30021590511H	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico

30021590519A	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021590590G	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30021590900Z	1ra Gen/2da Gen	Otros biot 1ra y 2da gen
30021900000K	Extractivo/2da Gen	Otros bio
30022011000J	Vacunas	Vacunas
30022012000R	Vacunas	Vacunas
30022013000Z	Vacunas	Vacunas
30022014000G	Vacunas	Vacunas
30022015000P	Vacunas	Vacunas
30022016000X	Vacunas	Vacunas
30022017000E	Vacunas	Vacunas
30022018000M	Vacunas	Vacunas
30022019100A	Vacunas	Vacunas
30022019200F	Vacunas	Vacunas
30022019300L	Vacunas	Vacunas
30022019900U	Vacunas	Vacunas
30022021000U	Vacunas	Vacunas
30022021100Z	Vacunas	Vacunas
30022021900T	Vacunas	Vacunas
30022022100G	Vacunas	Vacunas
30022022200M	Vacunas	Vacunas
30022023000J	Vacunas	Vacunas
30022024000R	Vacunas	Vacunas
30022025000Z	Vacunas	Vacunas
30022025100E	Vacunas	Vacunas
30022025900Y	Vacunas	Vacunas
30022026000G	Vacunas	Vacunas
30022027100V	Vacunas	Vacunas
30022027900N	Vacunas	Vacunas
30022028000X	Vacunas	Vacunas
30022029100K	Vacunas	Vacunas
30022029200Q	Vacunas	Vacunas
30022029300W	Vacunas	Vacunas
30022029400B	Vacunas	Vacunas
30022029411G	Vacunas	Vacunas
30022029412J	Vacunas	Vacunas
30022029419Z	Vacunas	Vacunas
30022029420H	Vacunas	Vacunas
30022029430L	Vacunas	Vacunas
30022029490F	Vacunas	Vacunas
30022029510K	Vacunas	Vacunas
30022029520N	Vacunas	Vacunas
30022029530R	Vacunas	Vacunas
30022029540V	Vacunas	Vacunas
30022029610Q	Vacunas	Vacunas

30022029620U	Vacunas	Vacunas
30022029630X	Vacunas	Vacunas
30022029700T	Vacunas	Vacunas
30022029900D	Vacunas	Vacunas
30022029912L	Vacunas	Vacunas
30022029990H	Vacunas	Vacunas
30029010110J	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30029010190K	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30029092100Z	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30029092310N	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30029099190G	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30029099200H	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
30033100000L	1ra Gen	Insulinas
30033911000Z	1ra Gen	Somatotropinas
30033912000G	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30033913000P	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30033914000X	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30033915000E	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30033921000J	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30033923000Z	1ra Gen	Insulinas
30033924000G	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30033929000V	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043100000E	1ra Gen	Insulinas
30043911000T	1ra Gen	Somatotropinas
30043912000A	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043913000H	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043914000Q	Extractivo	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043921000C	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043923000T	1ra Gen	Insulinas
30043924000A	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043929100U	1ra Gen	Eritropoyetina
30043929900M	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30043999000G	Extractivo/1ra Gen	Otras hormonas polipeptídicas y proteicas
30049011000V	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30049012000C	Extractivo	Otros biológicos extractivos
30049013000K	1ra Gen	Otros bio
30049014000T	1ra Gen	Otros biot 1ra generación
30049019100L	1ra Gen	Otros biot 1ra generación
30049019900E	Extractivo/1ra Gen	Otros bio
30062000900P	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico
38220010000R	Reactivos de diagnóstico	Reactivos de diagnóstico

Notas. 1ra Gen: primera generación de medicamentos biotecnológicos, incluye eritropoyetina, insulina, interferones, somatotropina, entre otros. 2da Gen: segunda generación de medicamentos biotecnológicos, incluye anticuerpos monoclonales (AMC) y proteínas de fusión recombinante.

Fuente: elaboración propia sobre base de datos de Gutman et al. (2021)

Anexo 4. Fuentes de datos financieros de empresas biofarmacéuticas multinacionales.

Cuadro A4.1. Balances e informes financieros anuales de las 30 mayores empresas biofarmacéuticas según facturación. Año 2021.

Empresa	Enlace web a información financiera
Pfizer	https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2021/q4/Q4-2021-PFE-Earnings-Release.pdf
Sinopharm	https://media-sinopharm.todayir.com/20220426071601202810226984_en.pdf
AbbVie	https://investors.abbvie.com/static-files/4805c635-ab17-4c3f-94dd-dc9bf18fbf8c
Janssen	https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2021-annual-report
Novartis	https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/2022-02-interim-financial-report-en.pdf
Roche Pharmaceuticals	https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/8df367bf68/fb21e.pdf
Merck & Co.	https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2021/ar/adb74fbd-102d-4352-8aa7-d24d7159858e.pdf
GlaxoSmithKline	https://www.gsk.com/media/7462/annual-report-2021.pdf
Bristol Myers Squibb	https://annual-report.bms.com/assets/bms-ar/documents/2021-annual-report.pdf
Sanofi	https://www.sanofi.com/dam/jcr:c4ad918b-9ed5-4fb5-8f81-dd07eff1f62/Form-20-F-2021.pdf
AstraZeneca	https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-report-2021/pdf/AstraZeneca_AR_2021.pdf
Thermo Fisher Scientific	https://s27.q4cdn.com/797047529/files/doc_financials/2021/q4/0257dd15-8ea8-4b45-8cad-8f88ac0b278f.pdf
Takeda Pharmaceutical	https://www.takeda.com/49b0b7/siteassets/system/investors/report/quarterlyannouncements/fy2021/qr2021_q4_qfr_en.pdf
Eli Lilly	https://investor.lilly.com/node/46781/html#i1a85401413cf428bb86d28ee6b337a59_82
Gilead Sciences	https://s29.q4cdn.com/585078350/files/doc_financials/2021/q4/Gilead-2021-10-K-23-February-2022.pdf
Amgen	https://investors.amgen.com/static-files/918646ad-1110-40cb-a220-140944850c34
Boehringer Ingelheim	https://annualreport.boehringer-ingelheim.com/2021/downloads/en/BOE_AR21_Financial-Report_EN.pdf
BioNTech	https://investors.biontech.de/static-files/4853e94f-d557-4b46-8403-cbd5604d98c6
Novo Nordisk	https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/investors/irmaterial/annual_report/2022/novo-nordisk-annual-report-2021.pdf
Bayer	https://www.bayer.com/sites/default/files/2022-03/Bayer-Annual-Report-2021.pdf
Sinovac	https://www.sec.gov/ix?doc=/Archives/edgar/data/1084201/000156459022016857/sva-20f_20211231.htm#ITEM_17_FINANCIAL_STATEMENTS
Merck KGaA	https://www.merckgroup.com/investors/reports-and-financials/earnings-materials/2021-q4/en/2021-Q4-Report-EN.pdf
Moderna	https://d18rn0p25nwr6d.cloudfront.net/CIK-0001682852/ffa50947-bd8a-4758-890d-cccbbfee7648.pdf
Viatrix	https://investor.viatrix.com/static-files/80c709c0-39d1-46e4-8c5e-a9cc24e2a071
Regeneron	https://investor.regeneron.com/static-files/9083a930-b5c8-40d9-abb2-c8c8243b7397
Teva	https://s24.q4cdn.com/720828402/files/doc_financials/2021/q4/2021-Form-10-K-bannerless.pdf
Astellas Pharma	https://www.astellas.com/en/system/files/4q2021_en-0-00.pdf

Biogen	https://investors.biogen.com/static-files/316c17ed-0bff-458c-9204-5d38e65e3526
CSL	https://investors.csl.com/site/pdf/1ae5bb7e-85a8-4b8a-b7c6-88af598de069/CSL-Annual-Report.pdf
Daiichi Sankyo	https://www.daiichisankyo.com/files/investors/library/materials/2021/Consolidated%20Finacial%20Statements%20and%20Independent%20Auditors%20Report_31.03.2022(for%20HP).pdf

Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Abreviaturas y acrónimos.

ADNr: ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante

ADPIC: Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

AdVr: adenovirus recombinante

AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires

AMC: anticuerpo monoclonal

ANLIS: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud

ANMAT: Agencia Nacional de Tecnologías Médicas y Alimentos

ANPCYT: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

ARNm: ARN (ácido ribonucleico) mensajero

BioSA: biotecnología moderna en sanidad animal no humana

BioSH: biotecnología moderna en salud humana

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CAT: *clusters* de alta tecnología

CDMO: sigla en inglés de empresa de desarrollo y manufactura por contrato

CEO: sigla en inglés para designar al máximo responsable de una empresa

CEUR: Centro de Estudios Urbanos y Regionales

CGV: cadenas globales de valor

CIIU Rev. 4: Código Industrial Internacional Uniforme – Revisión 4

CIM: Centro de Inmunología Molecular de La Habana

CMO: sigla en inglés de empresa de manufactura por contrato

CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Covid-19: acrónimo en inglés de enfermedad por coronavirus 2019

CRISPR: sigla en inglés de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas

CRO: sigla en inglés de empresa de investigación por contrato

CyT: ciencia y tecnología

DIV: diagnóstico *in-vitro*

DPI: derechos de propiedad intelectual

EEB: empresa especializada en biotecnología

EEUU: Estados Unidos de América

EFD: empresa farmacéutica diversificada

EMA: Sigla en inglés de Agencia Europea de Medicamentos

EMN: empresa multinacional

EPO: eritropoyetina recombinante

ER: Provincia de Entre Ríos

FDA: Sigla en inglés de Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos

FFyB-UBA: Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad nacional de Buenos Aires

FOB: sigla en inglés del término de comercio internacional “Libre a Bordo en el país de origen”

FONARSEC: Fondo Argentino Sectorial

FONCYT: Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica de la ANPCyT

FONDCE: Fondo Fiduciario Para el Desarrollo de Capital Emprendedor

FyA: fusiones y adquisiciones

GEBF: gran empresa biofarmacéutica

GFD: grandes empresas farmacéuticas de origen químico diversificadas a la biotecnología moderna

hGH: sigla en inglés de hormona de crecimiento humano

HTS: sigla en inglés para la automatización a alta velocidad de pruebas bioquímicas

I+D: investigación y desarrollo

IA: inteligencia artificial

IBYME: Instituto de Biología y Medicina Experimental

IFA: ingrediente farmacéutico activo

INGEBI: Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular del CONICET

INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria

INTI: Instituto Nacional de Tecnología Industrial

IOM-UNQ: Instituto de Oncología Molecular de la Universidad de Quilmes

LCC-UNL: Laboratorio de Cultivos Celulares de la Universidad Nacional del Litoral

LIPS: sigla en inglés de Sistemas Locales de Innovación y Producción

LP: laboratorio público

MBS: moderna biotecnología para la salud

MI: monopolios intelectuales

MINCYT: Ministerio de Ciencia y Tecnología

NEB: nueva empresa biotecnológica

NGS: sigla en inglés para secuenciación genética de nueva generación

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PA: posiciones aduaneras

SARS-Cov-2: acrónimo en inglés del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

SCI: sistemas corporativos de innovación

SF: Provincia de Santa Fe

SGN: subsidiaria grupo nacional

SICyTAR: Sistema de Información de Ciencia y Tecnología de Argentina

SNI: sistema nacional de innovación

TCAA: tasa de crecimiento anual acumulativo o compuesto

TIC: tecnologías de la información y la comunicación

UBA: Universidad de Buenos Aires

UE: Unión Europea

UNL: Universidad nacional del Litoral

UNQ: Universidad nacional de Quilmes

VVAdV: vacuna en base a vector viral de adenovirus recombinante

PDP: sigla en portugués de Alianza para el Desarrollo Productivo.

Bibliografía.

- Abernathy, W., & Utterback, J. (1978). Patterns of Industrial Innovation. *Technology Review*, 40, 40-47.
- Aguiar, D., & Buschini, J. (2009). Empresa científica y empresa de científicos: La producción comercial de interferón entre la firma Inmunoquemia y el Instituto de Oncología 'Ángel H. Roffo' (1975-1980). *REDES. Revista de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología*, 15, 41-68.
- Aguiar, D., Thomas, H., & Fressoli, M. (2013). *Biosidus: Estrategias de vinculación empresarial con instituciones de investigación y desarrollo* (pp. 189-224).
- Albizu-Campos Espiñeira, J. C., & Perez Villanueva, O. E. (2023). The Development of Cuba's Biotechnology: Mechanisms and Challenges. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 51(S1), 136-147. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/jme.2023.119>
- Angell, M. (2004). *The truth about the drug companies: How they deceive us and what to do about it* (1st Ed.). Random House.
- Archibugi, D., Howells, J., & Michie, J. (1999). Innovation Systems in a Global Economy. *University of Oxford, Open Access publications from University of Oxford*, 11. <https://doi.org/10.1080/095373299107311>
- Asheim, B. T., & Coenen, L. (2005). Knowledge bases and regional innovation systems: Comparing Nordic clusters. *Regionalization of Innovation Policy*, 34(8), 1173-1190. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2005.03.013>
- Baldwin, C. Y., & Clark, K. B. (1997). Managing in an age of modularity. *Harvard Business Review*, 75(5), 84-93.
- Balland, P.-A., Boschma, R., & Frenken, K. (2014). Proximity and Innovation: From Statics to Dynamics. *Regional Studies*, 45(6), 907-920. <https://doi.org/10.1080/00343404.2014.883598>
- Balland, P.-A., De Vaan, M., & Boschma, R. (2013). The dynamics of interfirm networks along the industry life cycle: The case of the global video game industry, 1987-2007. *Journal of Economic Geography*, 13(5), 741-765. <https://doi.org/10.1093/jeg/lbs023>
- Baran, P. A., & Sweeze, P. M. (1966). *Monopoly Capital*. Monthly Review Press. <https://books.google.com.ar/books?id=k-3TT8fCruAC>
- Bercovich, N., & Katz, J. (1990). *Bioteología y economía política: Estudios del caso argentino*. CEPAL.
- Bianchi, C., & Torres Freire, C. (2018). Bioteología para salud humana, estrategias de desarrollo y políticas públicas. Brasil 2004-2016. En *Explorando el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los 2000* (Lavarello P., Gutman G. y Sztulkwark S.). Punto libro.
- Bisang, R., Campi, M., & Cesa, V. (2009). *Bioteología y desarrollo*. CEPAL. <http://hdl.handle.net/11362/3650>

- Bisang, R., Gutman, G., Lavarello, P., Sztulwark, S., & Díaz, A. (2006). *Biotecnología y desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina*. (1a ed.). Prometeo Libros.
- Bonofiglio, N., & Ginsberg, M. (2010). *Estudio Sectorial Sector farmacéutico de Argentina*. Centro de Estudios sobre Ciencia, Desarrollo y Educación Superior (Redes) - Centro de Formación para la Integración Regional (CEFIR).
- Boschma, R. (2005). Proximity and Innovation: A Critical Assessment. *Regional Studies*, 39.1. <http://dx.doi.org/10.1080/0034340052000320887>
- Breschi, S., & Malerba, F. (2001). The Geography of Innovation and Economic Clustering: Some Introductory Notes. *Industrial and Corporate Change*, 10, 817-833. <https://doi.org/10.1093/icc/10.4.817>
- Bresnahan, T. F., & Trajtenberg, M. (1995). General purpose technologies 'Engines of growth'? *Journal of Econometrics*, 65(1), 83-108. [https://doi.org/10.1016/0304-4076\(94\)01598-T](https://doi.org/10.1016/0304-4076(94)01598-T)
- Cantwell, J. (1999). From the early internationalization of corporate technology to global technology sourcing. *Transnational Corporations*, 8(2), 71-92.
- Cantwell, J., & Santangelo, G. (2002). M&As and the Global Strategies of TNCs. *The Developing Economies*, 40(4), 400-434. <https://doi.org/10.1111/j.1746-1049.2002.tb00921.x>
- Castelao Caruana, M. E., De Vita, M., & Lavarello, P. (2021). Proximidades en el aprendizaje tecnológico: Enseñanzas metodológicas para el estudio de los entramados locales en América Latina. *Ensayos de Economía*, 31(59), 41-61. <https://doi.org/10.15446/ede.v31n59.93273>
- Caves, R. E., & Porter, M. E. (1977). From Entry Barriers to Mobility Barriers: Conjectural Decisions and Contrived Deterrence to New Competition*. *The Quarterly Journal of Economics*, 91(2), 241-261. JSTOR. <https://doi.org/10.2307/1885416>
- Chesnais, F. (1992, diciembre). Some relationships between foreign direct investment, technology, trade and competitiveness. *Convergence and Divergence in Economic Growth and Technical Change*. Maastricht Revisited, Maastricht, Netherlands.
- Chesnais, F. (1994). *La mondialisation du capital*. Syros. <https://books.google.com.ar/books?id=NIR0QgAACAAJ>
- Cockburn, I., & Stern, S. (2010). Finding the Endless Frontier: Lessons from the Life Science Innovation System for Technology Policy. *Capitalism and Society*, Vol 5 Issue 1.
- Dauids, M., & Frenken, K. (2018). Proximity, knowledge base and the innovation process: Towards an integrated framework. *Regional Studies*, 52(1), 23-34. <https://doi.org/10.1080/00343404.2017.1287349>
- Díaz, A., Krimer, A., & Medina, D. (2006). Salud Humana: De la industria farmacéutica a los biofármacos. En *Biotecnología y Desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina*. (1a ed.). Prometeo Libros.
- DiMasi, J., & Grabowski, H. (2007). The Cost of Biopharmaceutical R&D: is Biotech Different? *Managerial and Decision Economics*, 28, 469-479. <https://doi.org/10.1002/mde.1360>

- Dosi, G. (1982). Technological paradigms and technological trajectories. A suggested interpretation of the determinants and directions of technical change. *Science Policy Research, University of Sussex*, 11, 147-162.
- Dosi, G., & Cimoli, M. (1994). De los paradigmas tecnológicos a los sistemas nacionales de producción e innovación. *Comercio Exterior*, 44(8), 669-682.
- Durand, C., & Milberg, W. (2019). Intellectual monopoly in global value chains. *Review of International Political Economy*, 27(2), 404-429. <https://doi.org/10.1080/09692290.2019.1660703>
- Edquist, C., & Johnson, B. (1997). *Institutions and Organizations in Systems of Innovation* (pp. 41-63).
- Erbes, A., Gutman, G., Lavarello, P., & Robert, V. (2019). *Industria 4.0: Oportunidades y desafíos para el desarrollo productivo de la provincia de Santa Fe*. Documentos de Proyectos (LC/TS.2019/80). Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/44954/1/S1901011_es.pdf
- Ernst, D. (2009). A New Geography of Knowledge in the Electronics Industry? Asia's Role in Global Innovation Networks. *East-West Center Policy Studies*, 54. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2742923>
- Ferrer, A. (2009). *Vivir con lo nuestro* (2a ed.). Fondo de Cultura Económica.
- Francis, S. (2018). *Evolution of Technology in the Digital Arena: Theories, Firm-level Strategies and State Policies*. Centre for WTO Studies, Indian Institute of Foreign Trade. New Delhi.
- Freeman, C. (1987). *Technology Policy and Economic Performance: Lessons from Japan*. UNKNO.
- Freeman, C., & Pérez, C. (1988). Structural crisis of adjustment, business cycles and investment behaviour. En *Technical change and economic theory* (pp. 38-66). Pinter Publishers.
- Gereffi, G. (2014). Global value chains in a post-Washington Consensus world. *Review of International Political Economy*, 21(1), 9-37. <https://doi.org/10.1080/09692290.2012.756414>
- Goldman, D., & Philipson, T. (2021, octubre 8). Biosimilars competition helps patients more than generic competition. *Stat News*. <https://www.statnews.com/2021/10/08/biosimilars-competition-helps-patients-more-than-generic-competition/>
- Gomes, E., Rosseto, R., Rosseto, L., Hasenclever, L., & Paranhos, J. (2016). Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. *Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science*, 5, 31. <https://doi.org/10.21664/2238-8869.2016v5i1.p31-42>
- Gonzalo, M., O'Farrell, J., & Mendoza, F. (2023). *Financiamiento de start-ups agrobiotecnológicas en Argentina. Avances, dilemas e iniciativas de política*. Fundar.
- Gordon, I., & McCann, P. (2013). Industrial Clusters: Complexes, Agglomeration And/Or Social Networks. *Urban Studies*, 37, 513-532. <https://doi.org/10.1080/0042098002096>
- Granstrand, O. (2020). Corporate innovation systems: A comparative study of multi-technology corporations in Japan, Sweden and the USA. *Chalmers University*.

- Gutman, G. (2018). Biotecnología en Salud Humana. Un incipiente biocluster en la ciudad de Santa Fe traccionado por la transferencia tecnológica. En *Territorios y nuevas tecnologías: Desafíos y oportunidades en Argentina*. Punto libro.
- Gutman, G., Gorenstein, S., & Robert, V. (2018). *Territorios y nuevas tecnologías: Desafíos y oportunidades en Argentina*. Punto libro.
- Gutman, G., & Lavarello, P. (2010). *Desarrollo Reciente de la Moderna Biotecnología en el Sector de Salud Humana*. Documento de Trabajo CEUR-CONICET.
- Gutman, G., & Lavarello, P. (2014a). Biopharmaceuticals and firm organization in Argentina. Opportunities and challenges. *International Journal Technology and Globalization*, 7, 159-159.
- Gutman, G., & Lavarello, P. (2014b). Biopharmaceuticals and firm organization in Argentina. Opportunities and challenges. *International Journal Technology and Globalization*, 7, 159-159.
- Gutman, G., & Lavarello, P. (2014c). *Biotecnología Industrial en Argentina Estrategias empresariales frente al nuevo paradigma*. <https://doi.org/10.13140/2.1.4480.1929>
- Gutman, G., & Lavarello, P. (2018). La emergencia de la industria biofarmacéutica argentina: Política industrial y marco regulatorio durante los 2000. En *Explorado el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los años 2000* (Lavarello P., Gutman G. y Sztulkwark S.). Punto libro.
- Gutman, G., Lavarello, P., & Pita, J. J. (2021). *Elementos de diagnóstico y lineamientos generales para una política de promoción de biosimilares en Argentina*. Documentos de Trabajo del CCE N° 4. Min. de Desarrollo Productivo de la Nación.
- Gutman, G., Lavarello, P., Pita, J. J., Jelinski, F., Rivas, D., Marin, G., Gentilli, M., & De Vita, M. (2021). *DESARROLLO DE CAPACIDADES BIOFARMACEUTICAS A PARTIR DE LA COMPRA GUBERNAMENTAL EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES*. CEUR-CONICET.
- Gutman, G., & Petelski, N. (2010). *Amega Biotech. Desarrollo de biosimilares a partir de una organización empresarial en red*. Documento de Trabajo CEUR-CONICET.
- Hall, P., & Soskice, D. (2001). *Varieties of Capitalism. The Institutional Foundations of Comparative Advantage*. Oxford University Press.
- Harvey, D. (1990). *Los Límites del Capitalismo y la Teoría Marxista*. FONDO DE CULTURA ECONOMICA. <https://books.google.com.ar/books?id=8qYYPQAACAAJ>
- Herrigel, G. (1993). Identity and Institutions: The Social Construction of Trade Unions in Nineteenth-Century Germany and the United States. *Studies in American Political Development*, 7, 371-394. <https://doi.org/10.1017/S0898588X00001139>
- Hopkins, M., Martin, P., Nightingale, P., Kraft, A., & Mahdi, S. (2007). The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change. *Research Policy*, Volume 36, Issue 4, 566-589. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2007.02.013>

- Howells, J. (2006). Outsourcing for innovation: Systems of innovation and the role of knowledge intermediaries. En *Knowledge Intensive Business Services: Organizational Forms and National Institutions* (pp. 61-81).
- Howells, J. R. L. (2002). Tacit Knowledge, Innovation and Economic Geography. *Urban Studies*, 39(5-6), 871-884. <https://doi.org/10.1080/00420980220128354>
- IEPS-AAPM. (2011). Medicamentos de Alto Costo. *Tercer Informe de Investigación. Medicamentos y Salud. Instituto de Estudios sobre Políticas de Salud*.
- IQVIA. (2019). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe* [White paper].
- IQVIA. (2021). *Biosimilars in the United States 2020–2024. Competition, Savings, and Sustainability*.
- IQVIA. (2023). *Global Use of Medicines 2023. Outlook to 2027*.
- Jornadas de Edición Génica*. (2018).
- Kiciloff, A. (1998). El Capital Tecnológico de Pablo Levín. *Realidad Económica*, Nro. 156.
- Kim, L. (1997). *Imitation to Innovation: The Dynamics of Korea's Technological Learning*. Harvard Business School Press. <https://books.google.com.ar/books?id=ey2ZoWyc2jQC>
- Langlois, R. N. (2002). Modularity in technology and organization. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 49(1), 19-37. [https://doi.org/10.1016/S0167-2681\(02\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S0167-2681(02)00056-2)
- Lastres, H. M. M., Garcez, C. M. D., Lemos, C. R., Barbosa, E. K., & de Assis Magalhães, W. (2014). Innovation, Production and Innovation Systems and the BNDES' Contribution. En G. Crespi & G. Dutrénit (Eds.), *Science, Technology and Innovation Policies for Development: The Latin American Experience* (pp. 87-108). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04108-7_5
- Lavarello, P. (2004). Estrategias empresariales y tecnológicas de las firmas multinacionales de las industrias agroalimentarias argentinas durante los años noventa. *Desarrollo Económico*, 44, 231. <https://doi.org/10.2307/3456037>
- Lavarello, P. (2014). Convergencia de paradigmas biotecnológicos y estrategias de los grupos líderes mundiales. *Universidad Nacional Autónoma de México; Problemas del Desarrollo*, 45(177), 9-35.
- Lavarello, P. (2018). Financierización, promesas (latentes) de la biotecnología y nuevas barreras a la entrada: Algunas lecciones para los países semi-industrializados. *Revista Estado y Políticas Públicas*, N° 10, 61-79.
- Lavarello, P., Goldstein, E., & Pita, J. J. (2017). Sustitución de Importaciones en la Industria Biofarmacéutica Argentina: Una Estrategia con Blanco Móvil. *Journal of Technology Management & Innovation*, Volume 12, Issue 1.
- Lavarello, P., & Gutman, G. (2018a). Estrategias imitativas y trayectorias heterogéneas de aprendizaje en la industria biofarmacéutica argentina: Estudios de caso. En *Explorando el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los 2000*. (1ra ed.). Punto libro.

- Lavarello, P., & Gutman, G. (2018b). Estrategias imitativas y trayectorias heterogéneas de aprendizaje en la industria biofarmacéutica argentina: Estudios de caso. En *Explorando el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los 2000*. (1ra ed.). Punto libro.
- Lavarello, P., Gutman, G., Díaz, A., Mancini, M., Minervini, M., & De Vita, M. (2018). Capacidades biotecnológicas y estrategias de las firmas: Resultados de la encuesta a las empresas biofarmacéuticas argentinas. En *Explorando el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los 2000*. (1ra ed.). Punto libro.
- Lavarello, P., Gutman, G., & Sztulwark, S. (2018a). Crisis y recomposición de la industria biofarmacéutica mundial: ¿existen espacios estructurales para los países en desarrollo? En *Explorando el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los 2000*. (1ra ed.). Punto libro.
- Lavarello, P., Gutman, G., & Sztulwark, S. (2018b). *Explorando el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los 2000*. Punto libro.
- Lavarello, P., & Minervini, M. (2015). *El rol de la compra pública en la sustitución de importaciones de biológicos en Argentina*. Mimeo.
- Lavarello, P., & Sarabia, M. (2015). *La política industrial en la Argentina durante la década de 2000* (45; Estudios y Perspectivas). CEPAL - Naciones Unidas.
- Lazonick, W., & Tulum, Ö. (2011). US biopharmaceutical finance and the sustainability of the biotech business model. *Research Policy*, 40(9), 1170-1187. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2011.05.021>
- Lee, K., & Lim, C. (2001). Technological regimes, catching-up and leapfrogging: Findings from the Korean industries. *Research Policy*, 30(3), 459-483. [https://doi.org/10.1016/S0048-7333\(00\)00088-3](https://doi.org/10.1016/S0048-7333(00)00088-3)
- Levin, P. (1977). Circuitos de innovación. *Revista Interamericana de Planificación*, Vol XX, N° 44.
- Levin, P. (1997). *El Capital Tecnológico*. Ed. Catálogos.
- Levin, P. (2004, junio). *El progreso social desde la perspectiva del "tercer sector": ¿Quién planifica a quién?* Desarrollo con inclusión y equidad. Sus implicancias en el desarrollo desde lo local. SHAS, Ciudad de Córdoba.
- Levin, P. (2005). El planificador de la reproducción y sus tribulaciones. *Nueva Economía*, 14(23).
- Levin, P., & Kiciloff, A. (1999). *Fundamentos del modelo de rotación del capital. El Simulador de Impacto Ganancial*. Documentos del CEPLAD.
- Levis, M. (2014). *Estudio sobre las condiciones regulatorias y competitivas para las principales moléculas biotecnológicas en el sector salud*. Proyecto PICT-CEUR, CEUR-CONICET.
- Liu, J., Chaminade, C., & Asheim, B. (2013). The Geography and Structure of Global Innovation Networks: A Knowledge Base Perspective. *European Planning Studies*, 21(9), 1456-1473.
- Lucero, G. A., & Pita, J. J. (2013). *Medicamentos de alto costo en la Argentina: El caso de los biotecnológicos y biosimilares*. V CONGRESO ANUAL AEDA, Buenos Aires.

- Lundvall, B.-Å. (2010). *National Systems of Innovation. Toward a Theory of Innovation and Interactive Learning*. Anthem Press.
- Malerba, F., & Orsenigo, L. (1997). Technological Regimes and Sectoral Patterns of Innovative Activities. *Industrial and Corporate Change, Oxford*, 6(1), 83-118. <https://doi.org/10.1093/icc/6.1.83>
- Marshall, A. (1982). *Principles of Economics: An Introductory Volume*. Porcupine Press. <https://books.google.com.ar/books?id=uqm7AAAAIAAJ>
- Marx, K. (1976a). *El Capital. Crítica de la Economía Política*. (1ra ed. en español). Siglo veintiuno editores.
- Marx, K. (1976b). *El Capital. Crítica de la Economía Política. Libro Primero. El Proceso de producción del capital* (1ra ed. en español). Siglo veintiuno editores.
- Marx, K., & Engels, F. (1976). *El Capital. Crítica de la Economía Política. Libro Tercero. El proceso global de la producción capitalista* (1ra ed. en español). Siglo veintiuno editores.
- Maskell, P. (2001). Towards a Knowledge-Based Theory of the Geographical Cluster. *Industrial and Corporate Change*, 10, 921-943. <https://doi.org/10.1093/icc/10.4.921>
- Mazzucato, M. (2013). *The Entrepreneurial State: Debunking public vs. Private sector myths* (Anthem Press).
- Michalet, C.-A. (1986). *Le capitalisme mondial* (2e éd. entièrement refondue). Presses universitaires de France.
- Milesi, Petelski, N., & Verre, V. (2016). Dinámica de la innovación y estrategia de apropiación en una gran firma bio-farmacéutica argentina. *Revista iberoamericana de ciencia tecnología y sociedad*, 11(32), pp.189-211.
- Munos, B. (2006). Can open-source R&D reinvigorate Drug Research? *Nature reviews. Drug discovery*, 5, 723-729. <https://doi.org/10.1038/nrd2131>
- Muñoz de Malajovich, M. A. (2013). *Biotecnología* (2da ed.). Editorial UNQ.
- Nelson, R. (1993). *National innovation systems: A comparative analysis*. Oxford University Press.
- Nelson, R. R. (1991). Why Do Firms Differ, and How Does it Matter? *Strategic Management Journal*, 12, 61-74. JSTOR.
- Nelson, R., & Winter, S. (1982). *An evolutionary theory of economic change*. Harvard University Press.
- Niosi, J. (2003). Alliances are not enough explaining rapid growth in biotechnology firms. *Research Policy*, 32, 737-750. [https://doi.org/10.1016/S0048-7333\(02\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0048-7333(02)00083-5)
- Nooteboom, B. (2001). *Learning and Innovation in Organizations and Economies*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199241002.001.0001>
- North, D. (1990). *Institutions, Institutional Change and Economic Performance*. Cambridge University Press.

- North, D. (1994). Economic Performance Through Time. *The American Economic Review*, 84(3), 359-368.
- OMS. (2018). *Global Vaccine Market Report*. World Health Organization.
- OMS. (2022). *Global Vaccine Market Report 2022. A shared understanding for equitable access to vaccines*. World Health Organization.
- Pagano, U. (2014). The crisis of intellectual monopoly capitalism. *Cambridge Journal of Economics*, Volume 38(Issue 6), pp 1409-1429. <https://doi.org/doi.org/10.1093/cje/beu025>
- Penrose, E. (2009). *The Theory of the Growth of the Firm* (4ta edición). Oxford University Press.
- Pérez, C., & Soete, L. (1988). Catching up in technology: Entry barriers and windows of opportunity. En *Technological change and economic theory*. Pinter Publishers.
- Pharmabiz. (2019). Libbs lanzó Vivaxxia, Brasil. *Pharmabiz*. <https://www.pharmabiz.net/vixx-lanzo-vivaxxia-brasil/>
- Pisano, G. (2006a). Profiting from innovation and the intellectual property revolution. *Research Policy*, 35(8), 1122-1130. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2006.09.008>
- Pisano, G. (2006b). *Science Business. The Promise, the Reality and the Future of Biotech*. Harvard Business School Press.
- Pisano, G., & Shih, W. (2012). *Does America Really Need Manufacturing?*
- PMFarma. (2019). mAbxience del Grupo INSUD obtuvo la aprobación en Brasil del biosimilar VIVAXXIA. *PMPharma*. <https://www.pmfarma.com/noticias/51207-mabxience-del-grupo-insud-obtuvo-la-aprobacion-en-brasil-del-biosimilar-vivaxxia.html>
- Podcameni, M., Cassiolato, J., Lustosa, M. C., Marcellino, I., & Rocha, P. (2019). Exploring the convergence between sustainability and local innovation systems from a southern perspective: What Brazilian empirical evidence has to offer. *Local Economy: The Journal of the Local Economy Policy Unit*, 34, 825-837. <https://doi.org/10.1177/0269094219897542>
- Prebisch, R. (1949). El desarrollo económico de la América Latina y algunos de sus principales problemas. *El Trimestre Económico*, 16(63(3)), 347-431. JSTOR.
- Rallet, A., & Torre, A. (2000). Is geographical proximity necessary in the innovation networks in the era of global economy? *GeoJournal*, 49, 373-380.
- Rikap, C. (2019). Asymmetric Power of the Core: Technological Cooperation and Technological Competition in the Transnational Innovation Networks of Big Pharma. *Review of International Political Economy*. <https://doi.org/10.1080/09692290.2019.1620309>
- Rikap, C. (2021). *Capitalism, Power and Innovation. Intellectual Monopoly Capitalism Uncovered*. Routledge.

- Rikap, C. (2023). Intellectual monopolies as a new pattern of innovation and technological regime. *Industrial and Corporate Change*, dtad077. <https://doi.org/10.1093/icc/dtad077>
- Rikap, C., & Lundvall, B.-Å. (2020). Big tech, knowledge predation and the implications for development. *Innovation and Development*. <https://doi.org/10.1080/2157930X.2020.1855825>
- Robert, V., Yoguel, G., & Lerena, O. (2017). The ontology of complexity and the neo-Schumpeterian evolutionary theory of economic change. *Journal of Evolutionary Economics*, 27, 761-793. <https://doi.org/10.1007/s00191-017-0512-x>
- Rohlfing, I. (2012). *Case Studies and Causal Inference. An Integrative Framework* (1.^a ed.). Palgrave Macmillan.
- Rosenberg, N., & Trajtenberg, M. (2004). A General-Purpose Technology at Work: The Corliss Steam Engine in the Late-Nineteenth-Century United States. *The Journal of Economic History*, 64(1), 61-99.
- Scheinberg, M. A., Felix, P. A., Kos, I., Andrade, M. D. A., & Azevedo, V. F. (2018). Partnership for productive development of biosimilar products: Perspectives of access to biological products in the Brazilian market. *Einstein*, 16(3). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018RW4175>
- Schumpeter, J. A. (1939). *Business Cycles. A Theoretical, Historical and Statistical Analysis of the Capitalist Process*. McGraw-Hill Book Company.
- Schumpeter, J. A. (1996). *Teoría del Desarrollo Económico*. Fondo de Cultura Económica.
- Schumpeter, J. A. (2015). *Capitalismo, Socialismo y Democracia*. Página Indómita.
- Seijo, G. L., Fressoli, M., & Blugerman, L. (2015). Historia de dos proyectos. Una discusión acerca del proceso decisorio de I+D en una empresa de biotecnología. *Multiciencias*, 15(4), 428-437.
- Shadlen, K. (2017). *Coalitions and compliance: The political economy of pharmaceutical patents in Latin America*. Oxford University Press.
- Simon, H. (1962). The Architecture of Complexity. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 106(6), 467-482.
- Smith, T. (2004). Technology and History in Capitalism: Marxian and Neo-Schumpeterian Perspectives. En *The Constitution of Capital* (pp. 217-242). Palgrave Macmillan. https://doi.org/10.1057/9781403938640_8
- Sztulwark, S. (2020). La condición periférica en el nuevo capitalismo. *Problemas Del Desarrollo. Revista Latinoamericana De Economía*, 51(200). <https://doi.org/10.22201/iiiec.20078951e.2020.200.68283>
- Sztulwark, S., & Lavarello, P. (2021). La biotecnología como base para la constitución de un núcleo endógeno en Argentina. *Actas 1° Jornadas CEUR 60 aniversario*, 291-300. <http://jornadas-ceur.conicet.gov.ar/#actas>

- Sztulwark, S., Mancini, M., Juncal, S., & Lavarello, P. (2018). Imitación creativa en países de industrialización tardía: Enseñanzas del caso de los biosimilares en Corea e India. En *Explorado el camino de la imitación creativa: La industria biofarmacéutica argentina en los años 2000* (Lavarello P., Gutman G. y Sztulkwark S.).
- Teece, D. (1986). Profiting from technological innovation: Implications for integration, collaboration, licensing and public policy. *Research Policy*, 15(6), 285-305. [https://doi.org/10.1016/0048-7333\(86\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0048-7333(86)90027-2)
- Teece, D. J., Pisano, G., & Shuen, A. (1997). Dynamic Capabilities and Strategic Management. *Strategic Management Journal*, 18(7), 509-533. JSTOR.
- Ter Wal, A. (2013). The dynamics of the inventor network in German biotechnology: Geographic proximity versus triadic closure. *Journal of Economic Geography*, 14(3), 589-620. <https://doi.org/10.1093/jeg/lbs063>
- Tobar, F., Olaviaga, S., & Solano, R. (2012). *Complejidad y fragmentación. Las mayores enfermedades del sistema sanitario argentino*. CIPPEC.
- Tylecote, A. (2019). Biotechnology as a new techno-economic paradigm that will help drive the world economy and mitigate climate change. *New Frontiers in Science, Technology and Innovation Research from SPRU's 50th Anniversary Conference*, 48(4), 858-868. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2018.10.001>
- Uzzi, B. (1997). Social structure and competition in interfirm networks: The paradox of embeddedness. *Administrative Science Quarterly*, 47, 35-67.
- Vernon, R. (1966). International Investment and International Trade in the Product Cycle. *The Quarterly Journal of Economics*, 80(2), 190-207. <https://doi.org/10.2307/1880689>
- von Hippel, E. (1990). Task partitioning: An innovation process variable. *Research Policy*, 19(5), 407-418. [https://doi.org/10.1016/0048-7333\(90\)90049-C](https://doi.org/10.1016/0048-7333(90)90049-C)
- Walsh, G. (2004). Second-generation biopharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54, 185-196.
- Williamson, O. (1979). Transaction-Cost Economics: The Governance Of Contractual Relations. *Journal of Law and Economics. The University of Chicago Press*, Vol. 22(No. 2), 233-261.
- Yin, R. (2003). *Case Study Research: Design and Methods* (3rd ed.). Sage Publications.
- Zika, E., Papatryfon, I., Wolf, O., Gómez-Barbero, M., Stein, A., & Bock, A.-K. (2007). Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe. *Reference Report. JCR. European Commission*.