



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

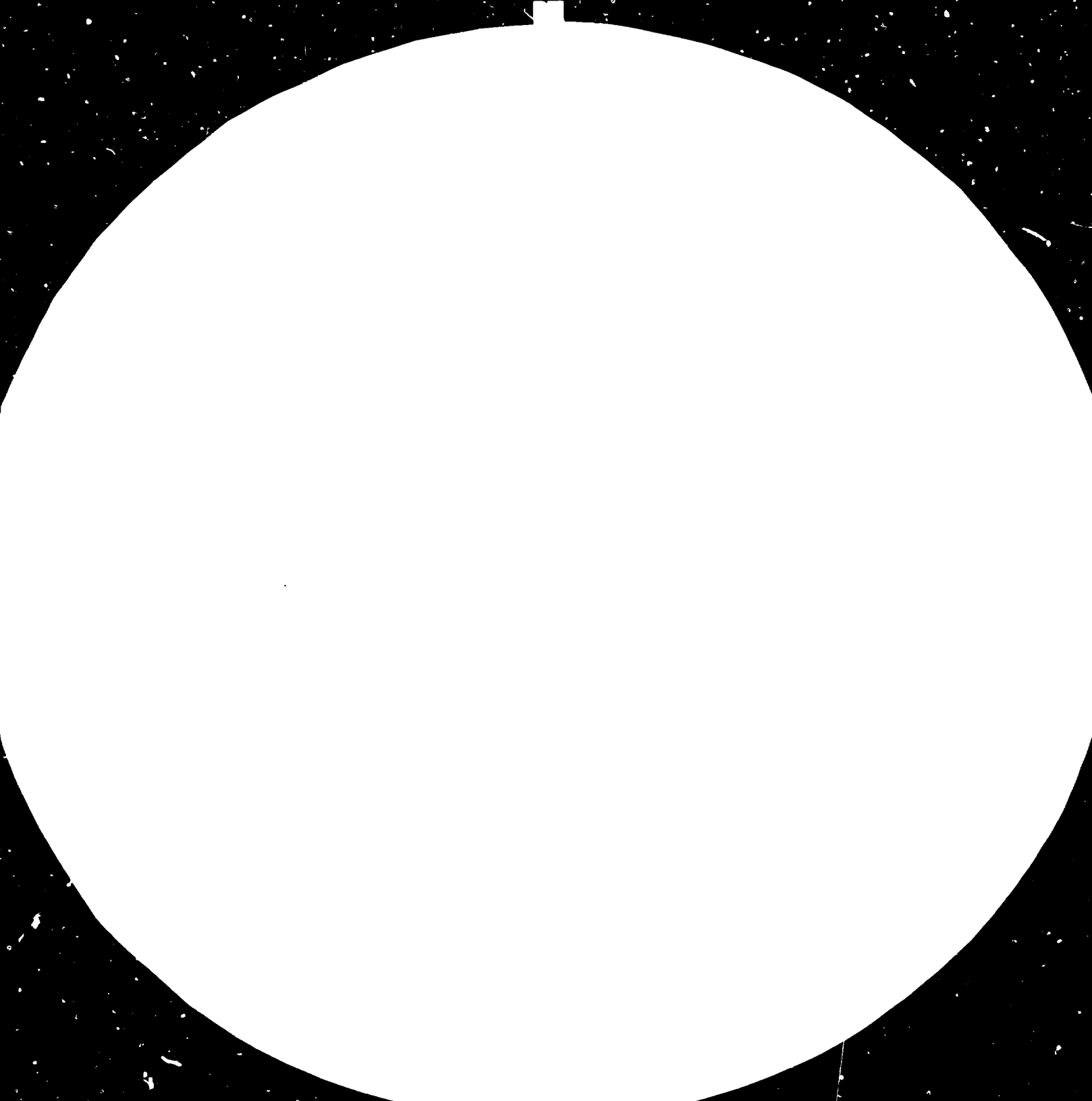
FAIR USE POLICY

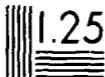
Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





Resolution Test Chart
1.0 1.1 1.25 1.4 1.6 1.8 2.0 2.2 2.5

Distr.
LIMITADA

UNIDO/IO. 541
23 diciembre 1982

ORGANIZACION DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL

Original: ESPAÑOL

13054

Suramerica
CENTRO SUB-REGIONAL PARA

INVESTIGACION Y DESARROLLO EN BIOTECHNOLOGIA

E INGENIERIA GENETICA,

ST/RLA/81/002

REGION DE SURAMERICA

Informe del grupo de expertos de la misión evaluadora

* El presente documento no ha pasado por los servicios de edición de la Secretaría de la ONUDI.

V.82-34845

INDICE

	Página N°
- SUMARIO	1
- INTRODUCCION	6
- CAPITULO I	15
— A.- Rol de la Biotecnología y la Ingeniería Genética: Impacto de las mismas en los países en desarrollo	16
A.1.- Antecedentes y generalidades	16
A.2.- Biotecnología "tradicional" vs. Biotecnología "de avanzada"	19
— B.- Los Antibióticos como ejemplo del éxito terapéutico e industrial de la Biotecnología	23
B.1.- El rol de los Antibióticos en medicina moderna e incidencia social en los países en desarrollo	23
B.2.- Panorama de la Industria de Antibióticos	27
a.- Generalidades	27
b.- Situación Sub-Regional	33
c.- Rol de la Investigación y Desarrollo	35
d.- Patentes	36
e.- Estructura de precios	40
f.- Magnitud de la operación: Implicancias en el costo	42
g.- Diseño	48
h.- Materias Primas	49
i.- Expectativas futuras	50
— CAPITULO II. ANALISIS PCR PAISES	52
Argentina	53
a.- Perfil socioeconómico	53
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	54
c.- Perfil Biotecnológico	56
d.- Infraestructura educativa y de investigación	57
e.- Legislación de patentes	59
f.- Visitas y Reuniones	62

	Página N°
Bolivia	64
a.- Perfil socioeconómico	64
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	65
c.- Perfil Biotecnológico	66
d.- Infraestructura educativa y de investigación	67
e.- Legislación de patentes	67
f.- Visitas y Reuniones	69
Brasil	70
a.- Perfil socioeconómico	70
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	71
c.- Perfil Biotecnológico	71
d.- Infraestructura educativa y de investigación	74
e.- Legislación de patentes	78
f.- Visitas y Reuniones	79
Colombia	80
a.- Perfil socioeconómico	80
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	81
c.- Perfil Biotecnológico	82
d.- Infraestructura educativa y de investigación	83
e.- Legislación de patentes	83
f.- Visitas y Reuniones	85
Chile	87
a.- Perfil socioeconómico	87
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	88
c.- Perfil Biotecnológico	89
d.- Infraestructura educativa y de investigación	90
e.- Legislación de patentes	93
f.- Visitas y Reuniones	95

	Página N°
Ecuador	97
a.- Perfil socioeconómico	97
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	98
c.- Perfil Biotecnológico	99
d.- Infraestructura educativa y de investigación	99
e.- Legislación de patentes	100
f.- Visitas y Reuniones	102
Perú	104
a. Perfil socioeconómico	104
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	105
c.- Perfil Biotecnológico	107
d.- Infraestructura educativa y de investigación	108
e.- Legislación de patentes	109
f.- Visitas y Reuniones	111
Venezuela	113
a.- Perfil socioeconómico	113
b.- Perfil de la Industria Farmacéutica	114
c.- Perfil Biotecnológico	116
d.- Infraestructura educativa y de investigación	116
e.- Legislación de patentes	118
f.- Visitas y Reuniones	120
— CAPITULO III. BOSQUEJO Y EVALUACION DE LA SUB-REGION	123
A.- Visión global del mercado farmacéutico	124
B.- Producción de Antibióticos	129
C.- Perspectivas Biotecnológicas en el campo de la fermentación y de la Ingeniería Genética	130
D.- Patentes y aplicación industrial de la Biotecnología, situación general en los países visitados	132

	Página N°
- CAPITULO IV. RECOMENDACIONES	135
Consideraciones Generales	136
A.- Nivel nacional: Argentina - Bolivia - Brasil - Colombia - Chile - Ecuador - Perú - Venezuela	144
Argentina	145
Bolivia	145
Brasil	146
Colombia	147
Chile	148
Ecuador	148
Perú	149
Venezuela	150
B.- Nivel regional y sub-regional	151
B.1.- Centro sub-regional de información y coordinación en Biotecnología e Ingeniería Genética	152
b.1.1.- Objetivos	152
b.1.2.- Funciones	153
b.1.3.- Constitución	155
b.1.4.- Organización del Centro	157
b.1.5.- Presupuesto estimado	158
b.1.6.- Criterios de selección	160
B.2.- Centro sub-regional Andino de investigación y desarrollo en Biotecnología e Ingeniería Genética para la producción de sustancias de uso medicinal	161
b.2.1.- Objetivos	161
b.2.2.- Funciones	163
b.2.3.- Constitución	164
b.2.4.- Organización del Centro	165
b.2.5.- Equipamiento y Edificios	168
b.2.6.- Inversión	173
b.2.7.- Criterios para el establecimiento del Centro sub-regional Andino de Biotecnología e Ingeniería Genética	175

b.2.8-	Implicaciones de la legislación de propiedad industrial sobre el establecimiento y operación de un Centro sub-regional Andino	177
C.	Nivel internacional	187
A) APUNTES SOBRE LA DISTRIBUCION REFERENTE A LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE BIOTECNOLOGIA		
		189
A - 1	Generalidades	189
A - 2	Superficies y Areas Cúbicas	189
A - 2.1	Tamaño de las áreas	189
A - 2.2	Area cúbica	190
A - 3	Principales peculiaridades de los laboratorios	190
A - 3.1	Nivel "0"	190
A - 3.2	Nivel "1"	191
A - 4	Posibles ampliaciones	192
B) APUNTES RELATIVOS A LA DISTRIBUCION DE LOS LABORATORIOS DE INGENIERIA GENETICA		
		192
B - 1	Generalidades	192
B - 2	Superficies y áreas cúbicas	193
B - 2.1	Superficies	193
B - 2.2	Area cúbica total	193
B - 3	Principales peculiaridades de los laboratorios	194
B - 3.1	Nivel "0"	194
B - 3.2	Nivel "1"	194
B - 4	Posibles ampliaciones	195
	Estimado de Costo	195
	Laboratorio "A"	195
	Laboratorio "B"	196
	Duración de la Construcción	196

	Página No.
Materiales de Construcción	196
NOTAS SOBRE LOS PLANOS DE DISTRIBUCION EN PLANTA DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES	198
1 - Superficies y volúmenes	198
1 - 1.1 Dos bloques del centro	198
1 - 1.2 las superficies respectivas	198
1 - 1.2.1 Fermentación, planta química, columnas de intercambio iónico, servicios públicos y taller y almacén mecánico	198
1 - 1.2.2 la superficie ocupada	199
1 - 1.2.3 Superficie adicional	199
1 - 1.2.4 Utilización de la superficie	199
2 - Características de la planta piloto	199
2 - 2.1 Principales puntos de producción de servi- cios	199
2 - 2.2 Diseño de la planta de fermentación	199
2 - 2.3 Niveles de fermentación	200
2 - 2.4 Dos niveles de la planta química	200
2 - 2.5 Tanques de almacenamiento cerca a la planta química	200
2 - 2.6 Taller	200
2 - 2.7 Aparejos en el techo	201
2 - 2.8 Cámara de calderas y tanques de almacena- miento de combustible y agua	201
2 - 2.9 Tratamiento de efluentes	201
3 - Características principales de los labora- torios	201
3 - 3.1 Laboratorio de microbiología y genética	201
3 - 3.2 Laboratorio químico	202
3 - 3.3 Servicios comunes	202
4 - Posibilidades de ampliación	202
5 - Cronograma de gastos	202

	Página No.
6 - Elementos de equipo para la planta piloto	202
6 - 6.1 Planta piloto : fermentación	202
6 - 6.2 Planta piloto de separación de sólidos/líquidos	203
6 - 6.3 Planta piloto de extracción	203
6 - 6.4 Precipitación y cromatografía	203
6 - 6.5 Servicios auxiliares	203
6 - 6.6 Servicios públicos	203
6 - 6.7 Varios	204
6 - 6.8 Equipo de entrega a largo plazo	204
Nota 1	204
Nota 2	204
Lista de los planos adjuntos	205
Fermentador de columna (gráfico)	206
Fermentador de capacidad total de 3,000lts. con elementos extensibles	207

SUMARIO

El grupo asesor, en base al material provisto a la misión por las contrapartes nacionales y a la observación directa en los países visitados, reconoció que dentro de la sub-región, las actividades académicas que existen en el área de Investigación y Desarrollo en Biotecnología están, en general, divorciadas de los proyectos industriales, lo que hace que se defina en Sud América dos líneas de trabajo que diluyen muchos esfuerzos; una es la netamente académica y la otra la que se desarrolla dentro del ámbito de la industria.

Naturalmente, más enquistada aún en los claustros universitarios está la incipiente disciplina de la Ingeniería Genética.

Se pueden puntualizar las siguientes consideraciones:

- a.- El estado relativo de su propia industria farmacéutica es conocido por los responsables de los programas de salud en sus respectivos países.
- b.- Existe una aceptable industria farmacéutica, si bien en algunos países, ésta se limita casi exclusivamente al fraccionamiento.
- c.- Aunque existen en la región, universitarios cuya preparación cubre total o parcialmente las distintas disciplinas necesarias para el desarrollo biotecnológico, éste no es homogéneo en todos los países visitados y aún aquellos que están en un mismo nivel no tienen los mismos objetivos de estudios.
- d.- En algunos casos, las distintas especialidades que concurren al desarrollo de la biotecnología no están todas representadas. Así como en algún país prevalecen los bioingenieros, en otros existen

más químicos pero en general se nota una deficiencia de microbiólogos industriales.

- e.- Los conocimientos de biotecnología de avanzada como las técnicas de Ingeniería Genética son muy limitados en toda el área.
- f.- Existen en la región materias primas que potencialmente pueden ser una base interesante para los procesos biotecnológicos.
- g.- El acceso a tecnologías actualizadas en eficiencia que generen producciones competitivas en precio y calidad, es un requerimiento irrenunciable.
- h.- La existencia de muy diversos factores, país a país, vinculados a los aspectos legales, científicos, técnicos y económicos (por ejemplo, el tamaño de operación), exige un cuidadoso estudio con el fin de proponer acciones de cooperación sub-regional que permitan la reducción de las diferencias entre los países miembros, en cuanto al desarrollo de la industria farmacéutica y satisfagan las muy diferentes expectativas generadas por aquellos factores.

En base a todo lo antedicho, se establecen las siguientes recomendaciones:

- a.- Estimular a nivel de países el apoyo oficial a planes de enseñanza, investigación y desarrollo en el campo de la biotecnología en general.
- b.- No excluir de estos programas, los nuevos adelantos (al menos su conocimiento) de la biotecnología de avanzada que podría modificar los esquemas de producción en un futuro no demasiado lejano.

- c.- Promover la reunión de microbiólogos industriales de la sub-región de la misma manera que con la cooperación de la UNESCO se han agrupado en el área los especialistas en ciencias biológicas.
- d.- Integrar la industria farmacéutica de manufactura, muy bien desarrollada en varios de los países visitados, con los procesos de producción básica, pero siempre teniendo en cuenta que esta operación debe estar dimensionada al mercado.
- e.- Promover una mayor corriente de transferencia de conocimientos aplicables entre los distintos centros de investigación básica y la industria, para que el desarrollo de ésta tenga el apoyo de su propio país.
- f.- Crear un Centro Sub-regional de Información y Coordinación en Biotecnología e Ingeniería Genética, que debería localizarse en uno de los países que más antecedentes tenga para mantener un centro con las características que se describen en el capítulo respectivo.
- g.- Crear un Centro Sub-sub-regional Andino de Investigación y Desarrollo de Biotecnología e Ingeniería Genética para la producción de sustancias de uso medicinal, cuyos lineamientos se describen oportunamente y cuya creación y funcionamiento podrían canalizarse a través de la Junta del Acuerdo de Cartagena. Los servicios de este Centro deberían alcanzar a todos los países de la sub-región.
- h.- Apoyar los proyectos nacionales requeridos por algunos países del área, como en el caso de Perú, Brasil y Chile, a través de directivas que podrían emanar del asesoramiento de ONUDI.

CONTRAPARTES NACIONALES

ARGENTINA : Lic. Sebastián Bagó (h)
Vicepresidente
Laboratorios Bagó S.A.

BOLIVIA : Dr. José Campos Merino
Asesor
Dirección de Ciencia y Tecnología
Ministerio de Planificación y Coordinación

BRASIL : Dr. Marcos Luis Dos Mares Guía
Director de Investigación y Desarrollo
Bioquímica do Brasil S.A. (Biobras)

COLOMBIA : Dr. Alfredo Afanador
Jefe Sección Productos Biológicos
Instituto Nacional de Salud

CHILE : Dr. Fernando Acevedo Borzi
Decano Facultad de Ingeniería
Universidad Católica de Valparaíso

ECUADOR : Dr. Ruperto Escaleras
Gerente Médico
Laboratorios Life

PERU : Dr. Gerardo Garrido Pinzón
Gerente General
Síntesis Química S.A. (Sinquisa)

VENEZUELA : Dr. Mario Palenzona
Director
Laboratorios Palenzona C.A.I.

INTRODUCCION

La industria farmacéutica es una de las industrias más importantes, la cual ha alcanzado un enorme crecimiento durante los últimos 30 años, como resultado del cual se han podido registrar logros significativos en seguridad social en países desarrollados y en algunos de los países en desarrollo. La producción total de medicamentos en 1977 fue de alrededor U\$S 48,000 millones de los cuales un 68% fue producido por países desarrollados, un 20% por países de economía de planificación centralizada y un 12% por países en desarrollo. La porción del 12% de los países en desarrollo es muy baja y está casi totalmente formada por formulación y envase, y no en industrias basadas en la química o en la fermentación.

La tasa de crecimiento anual en esta industria ha sido de alrededor del 10 ‰. Se puede estimar que la tasa de crecimiento anual del mercado de antibióticos es aproximadamente el mismo.

El consumo de antibióticos en los países de la región latinoamericana y la región del Caribe se ha estimado en unos U\$S 524 millones, representando aproximadamente el 17.8% del total de consumo de medicamentos. Debe recalarse sin embargo que el consumo de antibióticos en la región latinoamericana y la región del Caribe continúa teniendo una dependencia fuerte de las importaciones. El total de importaciones a la Argentina y Brasil en 1976 alcanzó la cifra de U\$S 319 millones. Las importaciones de México en 1977 fueron de U\$S 10.8 millones.

La industria de antibióticos por fermentación en América Latina ha progresado al compararse con las otras regiones del mundo en desarrollo. Sin embargo, esta industria no ha avanzado tanto como se podía haber esperado. La industria de los antibióticos en la región no está preparada para cubrir los requerimientos de producción ni los de la explosión de la población o del desarrollo de mejores sistemas de salud. Uno de los frenos de la región ha sido sin duda, la fuerte dependencia en las

importaciones. La región es rica en una serie de materias primas, tales como: melazas, agua de maceración, nutrientes y similares, de uso común en la industria de antibióticos por fermentación.

Estas fueron las pautas que dieron origen a la realización del Seminario Regional sobre la Aplicación Industrial de la Microbiología que tuvo lugar en La Habana en Julio de 1979, auspiciado por ONJDI y donde estuvieron presentes representantes de gobiernos y sectores privados latinoamericanos. Durante el transcurso del mismo se recomendó un plan de acción en el cual se incluyó el establecimiento de por lo menos dos Centros de Investigación y Desarrollo cuya función primordial fuera la de desarrollar nuevas tecnologías, mejorar las existentes, capacitar al personal operativo y estimular el reemplazo de materias primas tradicionales por otras de provisión local.

El resultado final de esto debería ser el de fortalecer la capacidad de autodecisión, reducir al mínimo la dependencia de las importaciones y preparar con tiempo a la región con capacidad para cubrir el aumento de la demanda de productos farmacéuticos a base de antibióticos, de entre los cuales se destacan la Penicilina, las Tetraciclinas, la Eritromicina y las Penicilinas semi-sintéticas.

Ello es el resultado de un crecimiento de la población del orden del 2.9% anual y de un gradual mayor acceso de los habitantes en países en vías de desarrollo a los planes oficiales de salud.

A los efectos de la localización de los Centros se agrupó a los países en dos sub-regiones. La primera abarcaría México, América Central, Panamá, la zona del Caribe y Guyana.

La misión evaluadora, a los efectos constituida para analizar la situación de la sub-región realizó ya su gestión y el proyecto está en vías de implementación.

La segunda sub-región, motivo de este informe, incluye a los siguientes países: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.

El mismo fue elaborado en base a la documentación obtenida por la misión evaluadora con el apoyo de las contrapartes nacionales en lo que a datos estadísticos se refiere y a las observaciones directas efectuadas por sus integrantes a través de las entrevistas que cubrieron un amplio espectro de representantes del quehacer industrial, académico, educacional en sus niveles superiores, de investigación vinculada a los objetivos de este proyecto y de los ministerios de Salud, Planeamiento, Industria y Comercio, de los países visitados.

El propósito ha sido fundamentalmente detectar las necesidades, las realizaciones y también las posibilidades de los distintos países en lo referente al desarrollo biotecnológico.

Las pautas para la actividad de los miembros de la Misión en cada país y el apoyo que los mismos debían recibir de los Gobiernos a través de las contrapartes nacionales se discutió y aprobó en la reunión que el grupo Asesor, en presencia de los integrantes de la misión y bajo la presidencia de la Dra. Tcheknavorian, efectuó en Lima (Perú) los días 3 y 4 de Mayo de 1982. Todos los países del área estuvieron representados en esta reunión excepto Colombia, Paraguay y Uruguay.

Quedó establecido en dicha reunión que el objetivo principal y final de este proyecto lo constituye la constitución de Centros de Investigación y Desarrollo que se implementarán en dos etapas:

1° : Desarrollar tecnologías básicas para la producción de antibióticos por fermentación, con el objeto de llenar el vacío tecnológico de la sub-región.

2° : A más largo plazo podría acoplarse el desarrollo de investigaciones más sofisticadas como por ejemplo en ingeniería genética y otros campos que puedan estar relacionados directamente con la función principal del Centro.

Además de la actividad de investigación y desarrollo, éste debería ofrecer la posibilidad de entrenamiento, información, asesoramiento, planificación y control de la industria farmacéutica de antibióticos y de otras producciones basadas en tecnologías de fermentación.

Esta ampliación surgió como consecuencia de comentarios de los representantes de algunos países que desarrollan actividad biotecnológica de fermentación, no específicamente en la producción de antibióticos.

Las contrapartes nacionales, en la mencionada reunión recibieron sugerencias sobre su apoyo a la Misión que cubría entre otras cosas el lograr los contactos con las áreas de Producción, Planeamiento, Salud, Comercio, Industria, Universidades y Centros de Investigación relacionados con el proyecto.

También debía proporcionar la información requerida en base al cuestionario que sigue:

- 1.- Estimar el volumen anual de importaciones, consumo interno y tendencia futura, expresado en valores y en peso de sustancia activa, de antibióticos en general y en particular de penicilina benzatínica, penicilinas semi-sintéticas, ampicilina, eritromicina, tetraciclina y estreptomina.
- 2.- Identificar el número y tamaño de plantas de fermentación y de penicilinas semi-sintéticas establecidas en el país. Indicar a qué nivel se lleva a cabo la producción; si se trata de producción y empaque, síntesis o fermentación. Indicar cuáles plantas de producción son operadas por el sector privado y cuáles por el sector público.

- 3.- Cuantificar las facilidades disponibles para entrenamiento en las plantas de antibióticos en el país.
- 4.- Identificar las universidades, centros de educación superior e institutos tecnológicos cuyos planes incluyan programas de entrenamiento relacionados a Microbiología e Ingeniería Genética, así como a otras disciplinas relativas a tecnología de fermentación, investigación y desarrollo.
- 5.- Identificar los centros de investigación existentes tanto en el sector público como en el privado.
- 6.- Informar sobre la existencia de compañías que producen maquinarias y equipos de fabricación utilizado en biotecnología.
- 7.- Preparar bosquejo detallado y preciso que resuma la legislación que regula la producción a través de patentes y los derechos de propiedad industrial.
- 8.- Indicar si el gobierno del país estaría interesado en participar en programas conjuntos de investigación y desarrollo y en el establecimiento de Centros Regionales de Producción.

La misión, gracias a la colaboración prestada tuvo acceso a todas las fuentes de información y los contactos se caracterizaron por el alto nivel en que fueron logrados como así también por la claridad con que fueron contestadas las preguntas efectuadas.

La misión fue integrando la información a medida que se desarrollaba su itinerario pero se esforzó en no formarse preconceptos hasta la terminación del mismo a fin de lograr toda la objetividad que su función requiere.

En ese momento identificó los problemas de la sub-región a niveles nacional y sub-regional no considerándolos sólo en el área de la producción de antibióticos sino en toda la línea de la integración biotecnológica. Pudo comprobarse que en términos generales los problemas están centrados en toda la sub-región a un mismo común denominador que es la aún elevada proporción de la dependencia exterior a pesar de que las condiciones y potenciales de la misma son reales y positivos. Por supuesto, país a país, el mismo problema tiene distintas intensidades y prioridades.

El informe trata, en los casos en que ello corresponde, de definir claramente la naturaleza individual, sub-regional o internacional de problemas, realizaciones y potencial futuro.

Los problemas que enfrentan ciertos países han sido definidos a nivel nacional como de relativa pequeñez del mercado, requiriendo así, como necesidad primaria la cooperación sub-regional a fin de sumar las necesidades de varios de ellos.

El futuro aparece promisorio, si se mantiene un alto crecimiento de los requerimientos, y una firme política de todos los gobiernos en intensificar sus programas de salud, lo que traerá aparejado una mayor demanda y por ende necesidad de mayor capacidad de producción. También es positiva la utilización de recursos humanos con suficiente formación universitaria en disciplinas relevantes y también un razonable nivel de investigación. La disponibilidad de materias primas, previa adaptación de las mismas a la tecnología, es otro hecho que debe tenerse en cuenta. Por supuesto que todos estos hechos positivos (que de no serlo podrían hacer muy relativas las posibilidades de éxito) remarcan aún más la necesidad de Centros que llenen los huecos tecnológicos que la sub-región tiene.

Si bien la industria de antibióticos por fermentación y semi-síntesis en América Latina ha logrado un marcado progreso, más aún si se la considera en relación a otras áreas del mundo en desarrollo, debe tenerse en cuenta que lamentablemente varios productores de la misma, por diversas razones han descontinuado su producción y algunos planes de instalación de plantas se han visto frustrados.

Debe concluirse que tampoco la industria farmacéutica de formulación en ciertos países del área ha logrado una realización total, si bien las bases existen para que ello ocurra.

El común denominador de estos inconvenientes es la imposibilidad de la industria local para suministrar productos en condiciones de igualdad de costo y calidad a las obtenibles en fuentes externas.

A esta situación se llega por la falta de tecnologías actualizadas, regulaciones internas, falta de apoyo local en oposición al subsidio que muchos fabricantes logran en sus países al exportar su producción a la región, impuestos locales a insumos críticos, etc.

Esta debilidad sub-regional, se vuelve más crítica, en función del tiempo, al tener en cuenta el aumento vegetativo de la población del orden del 2.9% anual y el mayor acceso de la población a los medicamentos más sofisticados, como los antibióticos, como ya se ha dicho..

La complejidad de estos problemas se ha ido plasmando en el informe efectuando recomendaciones cuya implementación pueda lograrse a corto plazo mientras otras de mediano y largo ciclo se vayan analizando. Las mencionadas recomendaciones cubren un amplio panorama ampliando así aquellas que corresponden específicamente al desarrollo de biotecnologías.

A fin de explicar la definición de las metas, el análisis presente y la forma de aplicar los medios para el logro de los objetivos, el presente informe ha sido desglosado básicamente en varias partes.

En la primera se procura presentar un panorama de la biotecnología en general, haciendo hincapié en los últimos adelantos.

Como el objetivo de esta misión se generó en la producción de antibióticos, se explica también el panorama específico de esta industria.

En un segundo bloque se pretende hacer un análisis de los distintos países de la sub-región especialmente en los aspectos que pueden estar directa o indirectamente relacionados con el proyecto, como por ejemplo; el estado de la industria farmacéutica y las perspectivas biotecnológicas.

En la tercera parte se presenta un bosquejo, procurando dar una imagen de la sub-región en su conjunto.

Por último se define la posible estructura de los Centros propuestos a través de una serie de recomendaciones que los integrantes de la misión consideran de interés para los países visitados.

C A P I T U L O I

ROL DE LA BIOTECNOLOGIA Y LA INGENIERIA GENETICA:
IMPACTO DE LAS MISMAS EN LOS PAISES EN DESARROLLO.

ANTECEDENTES Y GENERALIDADES.

BIOTECNOLOGIA "TRADICIONAL" VS. BIOTECNOLOGIA
DE "AVANZADA."

ANTIBIOTICOS COMO EJEMPLO DEL SUCESO TERAPEUTICO
E INDUSTRIAL.

EL ROL DE LOS ANTIBIOTICOS EN MEDICINA MODERNA E
INCIDENCIA SOCIAL EN LOS PAISES EN DESARROLLO.

PANORAMA DE LA INDUSTRIA DE ANTIBIOTICOS.

- GENERALIDADES.
- SITUACION SUB-REGIONAL.
- ROL DE LA INVESTIGACION Y EL DESARROLLO.
- PATENTES.
- ESTRUCTURA DE PRECIOS.
- MAGNITUD DE LA OPERACION: IMPLICANCIAS EN EL COSTO.
- DISEÑO.
- MATERIAS PRIMAS.
- EXPECTATIVAS FUTURAS.

CAPITULO I

A.- Rol de la biotecnología y la ingeniería genética: impacto de las mismas en los países en desarrollo.

A.1.- Antecedentes y generalidades

Productos obtenidos mediante el uso de microorganismos son conocidos desde hace varios siglos. El arte de la fermentación fue la base para la producción de bebidas alcohólicas, vinagre, quesos y otros productos derivados de la leche.

Así es, que la técnica de la fermentación basada en principios empíricos fue conocida en todos los países y por casi todas las civilizaciones.

La microbiología industrial como ciencia aplicada para la obtención de productos de interés industrial y farmacéutico fue un campo de gran actividad y que logró grandes éxitos en los últimos 25 años especialmente en los países desarrollados.

Algunos ejemplos de los principales productos que pueden ser industrialmente producidos mediante el apropiado uso de microorganismos son:

Solventes orgánicos: etanol, butanol, acetona.

Acidos orgánicos: acético, láctico, cítrico, fumárico.

Aminoácidos: ácido glutámico, triptofano, lisina, treonina.

Vitaminas: cianocobalamina, riboflavina, ácido ascórbico (una etapa es bio-sintética), carotenoides.

Antibióticos: prácticamente todos.

Enzimas: varias de interés industrial y farmacéutico (proteasas, amilasas, glucoisomerasa, etc.).

Nucleótidos: ácidos inosínico y guanidínico.

Esteroides: transformaciones microbiológicas son necesarias para la producción de corticosteroides.

Polisacáridos: dextranos, xantanos.

Proteínas unicelulares (SCP).

El valor comercial de muchos de estos productos es verdaderamente alto; por ejemplo, solo cuatro grupos de antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y eritromicinas sumaron un mercado global del orden de los 4.2 billones de dólares en 1978. Respecto de los aminoácidos, la venta global de ácido glutámico y lisina fue de cerca de 1.2 billones de dólares en 1980 y el de enzimas producidas por fermentación, de alrededor de 230 millones de dólares.

Considerando que la mayor parte de los productos obtenidos por fermentación industrial son producidos en países en desarrollo, el impacto negativo sobre la economía de los países en vías de desarrollo es dramáticamente evidente. Pero no menos importante es el impacto de esta situación sobre los programas de salud de los países en desarrollo. Los antibióticos representan uno de los más importantes grupos entre los productos farmacéuticos y todos ellos, a excepción del cloramfenicol, son producidos por fermentación o por semi-síntesis a partir de productos de fermentación. Muchos de los países en desarrollo, tienen programas de intensificación de asistencia social con la esperanza de llegar a cubrir el total de la población. En este programa no solo el costo de los antibióticos, sino también la dependencia de su disponibilidad, es materia que concierne a las autoridades sanitarias de los países en desarrollo.

Aún más seria es la situación en esos países, que observan los recientes desarrollos en biotecnología, con gran asombro.

Las técnicas de producción de nuevas moléculas de material genético (ingeniería genética y técnicas relacionadas) están abriendo un campo de aplicaciones industriales no sólo para la producción de drogas y productos de interés médico (reactivos de diagnóstico, vacunas, etc.) sino también nuevas oportunidades para la industria química.

Hasta ahora ya se han logrado células bacterianas con información genética, para la producción de un cierto número de polipéptidos de utilidad terapéutica y moléculas biológicamente importantes como somatostatina e insulina están siendo producidas en gran escala. Es interesante mencionar que sólo el mercado mundial de insulina es del orden de los 200 millones de dólares. La producción de anticuerpos monoclonales está abriendo también nuevas posibilidades para la inmunodiagnosís y la inmunoterapia pero también para obtener sustancias terapéuticas (p. ej.: el uso de anticuerpos monoclonales para la purificación de varios tipos de interferón).

Es importante subrayar que la competencia científica en el campo de la ingeniería genética está actualmente concentrada en pocos países y en algunos de ellos existe ya un cierto número de compañías con interés científico y comercial explotando las nuevas posibilidades de esta área.

Sólo en los Estados Unidos hay más de 80 de dichos grupos, algunos de los cuales con participación financiera de las más importantes industrias farmacéuticas y químicas.

Esta situación puede ciertamente incrementar el bache tecnológico en el área de los productos de importancia médica entre los países desarrollados y aquellos en vía de desarrollo, haciendo necesario en estos últimos acelerar inmediatamente sus programas educativos en las áreas de disciplinas relacionadas a la biotecnología tradicional (como microbiología, genética, biología molecular, bioquímica).

mica, inmunología, química de proteínas y ácidos nucleicos, bioingeniería, etc.) y para establecer infraestructuras de investigación y programas de aplicación de la ingeniería genética y campos relacionados.

A.2.- Biotecnología "tradicional" vs. biotecnología "de avanzada"

En las siguientes secciones se presentan algunos aspectos generales acerca de la producción de antibióticos y un panorama de la industria de los mismos con más detalle, como ejemplo de las más importantes áreas de éxito de la biotecnología para la obtención de productos de relevancia terapéutica y comercial, teniendo en cuenta el objetivo de la misión y la importancia que ese objetivo involucra para los países de Sud América. No obstante, puede ser puntualizado que el alto grado de biotecnología logrado en el campo de la producción de antibióticos como en la de los otros productos listados anteriormente lo ha sido a través del desarrollo de lo que ahora es considerado "tradicional" usando cepas de microorganismos que poseían naturalmente el material genético necesario para la síntesis de los productos requeridos; así es que la biotecnología "tradicional" se basó en el logro de las mejores condiciones en las cuales aquellas cepas podían producir el producto requerido, operando sobre los sistemas de regulación en las mismas, a través de mutaciones o sobre las condiciones físicas y químicas de su proceso de crecimiento y producción.

Los "logros de avanzada" en biotecnología están basados en el uso de células en las cuales la información genética necesaria para la síntesis del producto deseado no estaba inicialmente presente en el organismo, sino que ha sido insertado artificialmente en él.

En este desarrollo, la nueva tecnología requiere un profundo conocimiento de la química de las proteínas y los ácidos nucleicos y de la biología molecular para la inserción de los genes apropiados, en el DNA bacteriano.

La etapa final del proceso está generalmente basada en la tecnología tradicional de fermentación. Como un ejemplo, los genes que codifican la producción de las dos cadenas peptídicas que constituyen la molécula de insulina fueron preparadas por un grupo de expertos en síntesis química y enzimática de los ácidos nucleicos, otro grupo de expertos los limitaron a un plásmido introduciendo los genes en células de Escherichia Coli las cuales consecuentemente, se pusieron en condiciones de producir el producto deseado: insulina.

Las etapas finales son similares a los procesos de fermentación tradicional, involucrando el crecimiento de E. Coli y la producción de insulina en fermentadores y en extracción y purificación.

Ha sido informado que con un apropiado desarrollo del proceso de fermentación, los rendimientos pueden llegar a cerca de 1 kg. de insulina por cada 20 m³ de caldo de cultivo. La misma cantidad de insulina es producida a partir de 8 toneladas de glándulas pancreáticas animales.

El campo de la biotecnología de avanzada está demostrando así rápidamente que es posible lograr el desarrollo de continuas innovaciones e interesantes aplicaciones de la ingeniería genética y las disciplinas relacionadas.

El caso de la insulina descrito sumamente simplificado ha sido citado como un ejemplo para resaltar el suceso de estos logros de avanzada.

El desarrollo de la biotecnología está generando nuevas presiones en favor del reconocimiento de patentes sobre los avances alcanzados, y en particular, de organismos vivos creados por el hombre susceptibles de ser usados con fines industriales.

Un estudio reciente* muestra el interés de diversos países en el patentamiento de aplicaciones de la biotecnología en el período enero de 1977 - junio de 1980. Japón, Estados Unidos, Gran Bretaña y Polonia aparecen como los países más activos. Japón se muestra abrumadoramente activo en el patentamiento en todas las categorías consideradas, incluyendo enzimas, polímeros, nutrientes y biomasa. "Los antibióticos, los fármacos, la química liviana y los ácidos orgánicos no son nuevos productos o usos, y sería necesario examinar las especificaciones reales para averiguar hasta que punto las invenciones patentadas se relacionan a posibles innovaciones. La mayoría de las patentes relacionadas con las "enzimas" son ya sea para enzimas recién separadas o co-enzimas, o bien para los procedimientos que utilizan una fuente de enzima, la mayoría de las cuales representan posibles nuevos puntos de partida en la industria. Los "polímeros" de microorganismos son un campo nuevo. Pueden utilizarse en alimentos, cosméticos, pinturas, arcillas (muds) químicas y gomas. La investigación se dirige hacia la búsqueda de similares o sustitutos para sustancias como el agar-agar, tragacanto y emulsiones de aceites y agua donde quiera que una textura suave y cremosa se necesite. Los "nutrientes" incluyen a las vitaminas. La "biomasa" es otro producto nuevo; la mayoría de los casos aquí mencionados se relacionan con la proteína bacteriana o fungal y es notable como Polonia ha sido el más activo en patentamiento de dichas tecnologías, aunque Gran Bretaña, Japón y EE.UU. tienen también plantas de escala comercial para la producción de la proteína microbiana**.

* Ver P. Marstrand, "New developments in biotechnology and their relevance to environmental policy. An analysis and worldwide patents registered 1977. June 1980", UNEP Project FP/0402-80-03 (2171), 1980.

** Idem p.7.

Una de las cuestiones más importantes vinculadas con el patentamiento de la biotecnología, es el relativo a la protección per se de nuevas formas de vida obtenidas con la ayuda de medios artificiales. Actualmente, la patentabilidad de tales formas de vida está regulada, según I. Cooper, en Hungría, Rumania, Bulgaria, U.R.S.S., Israel, los países que suscribieron la Convención de Patentes de Munich y los miembros del Acuerdo de Cartagena*. En el Japón, asimismo, la oficina de Patentes ha publicado en 1979, unas "Guidelines relating to examination of inventions of microorganism" aplicables a microorganismos de nueva creación per se. En el caso de los Estados Unidos, si bien los "productos de la naturaleza" fueron sistemáticamente excluidos de la patentabilidad, se admitió la protección de las llamadas solicitudes de "organism-plus-carrier" pero no de organismos en sí. Esta última política sufrió un cambio fundamental con la decisión de la Suprema Corte de Justicia en *Diamond v. Chakrabaty*, de 1980, en la que el tribunal decidió que la bacteria cuyo patentamiento se solicitó no era por sí misma un producto de la naturaleza sino de la obra humana.

* Ver I. Cooper, "The patent system and the "new" biology", *Rutgers Journal of Computers, technology and the law*, vol. 8, N°1, 1980, p.32.

Para ampliar este tema se recomienda leer el número 3, volumen 245 de "SCIENTIFIC AMERICAN", septiembre 1981.

CAPITULO I

B.- Los antibióticos como ejemplo del éxito terapéutico e industrial de la biotecnología.

B.1.- El rol de los antibióticos en medicina moderna e incidencia social en los países en desarrollo.

El descubrimiento de la penicilina en la década del 40, abrió una nueva era en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y un nuevo enfoque en la búsqueda de agentes quimioterápicos. La introducción del uso en terapéutica de la penicilina fue seguida rápidamente por el descubrimiento de la estreptomina y por amplios programas de investigación sobre microorganismos del suelo y de otras procedencias menos comunes, productores potenciales de metabolitos antibacterianos.

En el curso de los siguientes 40 años al descubrimiento de la penicilina, varios miles de sustancias antimicrobianas fueron identificadas en caldos de cultivo donde se fermentaban los microorganismos aislados. De ellos, sólo una pequeña parte presentaban las características requeridas para ser utilizados en terapéutica humana.

Prácticamente todos los antibióticos usados actualmente en clínica humana pertenecen a familias de dichos agentes que fueron descubiertos en el período 1940 - 1960 como puede observarse en la tabla 1.

El período 1960 - 1980 ha sido caracterizado por una nueva estrategia en la búsqueda de antibióticos. Debido a la disminución en el hallazgo de antibióticos completamente nuevos, los esfuerzos de investigación han sido dirigidos a incrementar las propiedades quimioterapéuticas de las sustancias antimicrobianas mediante la modificación química de los mismos.

TABLA 1 - AÑO DEL DESCUBRIMIENTO DE CLASES ESTRUCTURALES DE ANTIBIOTICOS ANTIBACTERIAOS

AÑO	CLASE	PRIMER MIEMBRO DESCUBIERTO	MIEMBROS USADOS CLINICAMENTE
1929 1940	Penicilinas	Penicilina F, G, etc.	Penicilinas G y V
1939	Péptidos	Tirotricina	Tirotricina, Polimixina, Gramicidina, Bacitracina
1944	Aminoglicósidos	Estreptomina	Estreptomina, Neomici cina, Kanamicina, Gentā micina, Paromomicina
1947	Cloramfenicol	Cloramfenicol	Cloramfenicol
1948	Tetraciclina	Clortetraciclina	Clortetraciclina
1950	Macrólidos	Picromicina	Eritromicina
1955	Lincomicina	Celesticetina	Lincomicina
1956	Novobiocina	Novobiocina	Novobiocina
1956	Cefalosporina	Cefalosporina C	Sólo los semisintéticos (Cefalotina, Cefaloridina)
1959	Rifamicinas	Rifamicina B	Rifamicina SV

Este enfoque ha producido series de derivados de los antibióticos originales, llamados comunmente antibióticos semisintéticos, con resultados relevantes en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Ejemplos del desarrollo en este campo de los antibióticos semisintéticos pueden verse en la siguiente tabla 2.

El impacto provocado por la introducción de los antibióticos en la terapéutica de enfermedades infecciosas en el índice de mortalidad y en la duración del período de enfermedad ha sido espectacular. Baste mencionar que algunas enfermedades como las Meningitis Meningococcicas o Neumococcicas, y la Endocarditis Bacterial Sub-aguda que tenían una mortalidad cercana al 100% antes de la era de los antibióticos ha decaído a menos del 10%.

TABLA 2 - DESCUBRIMIENTO DE LOS MAS IMPORTANTES ANTIBIOTICOS SEMISINTETICOS USADOS EN CLINICA DESDE 1960 AL PRESENTE

ORIGINALES	SEMI-SINTETICOS
Penicilinas	Penicilinas resistentes: Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, etc. Acido-Estables, Orales: Fenacilina , etc. De amplio espectro: Ampicilina y sus derivados, Amoxicilina, Carbenicilina, etc.
Cefalosporinas	Inyectables: Cefalotina, Cefapirina, Cefacetrila, Cefaloridina, Cefazolina. Inyectables, activas contra β lactamasas Gram negativas: Cefamandol, Cefoxitina, Cefuroxima, Cefazedona. Orales: Cefaloglicina, Cefalexina, Cefradina, Cefaclor, Cefuroxil, etc. Recientemente introducidos: Cefotaxima, Oxacefalosporina.
Aminoglicósidos	Amicacina, Dibekacina.
Tetraciclinas	Doxiciclina, Metaciclina, Minociclina.
Lincomicinas	Clindamicina.
Rifamicinas	Rifampicina.

En otros campos como la Tuberculosis el índice de mortalidad se ha reducido de 50% a menos del 10% mientras que la duración de la enfermedad lo hizo de 18 - 24 meses a 6 - 9 meses con apropiados regímenes terapéuticos.

A pesar de estos resultados tan importantes, las enfermedades infecciosas bacteriales representan todavía una de las causas de mortalidad más frecuentes; en los países desarrollados se colocan en tercer lugar después de las enfermedades cardiovasculares y las tumorales. Por esta razón, todavía en todo el mundo, existe un continuo esfuerzo de investigación para encontrar y mejorar nuevos antibióticos por fermentación o semisíntesis, con el objeto de mejo

rar la quimioterapia de las enfermedades infecciosas (mejora de la eficacia contra cepas resistentes o contra bacterias más insidiosas y menos vulnerables a los antibióticos, disminución de los efectos secundarios, etc.).

Debe mencionarse, sin embargo, que un cierto número de los nuevos antibióticos semisintéticos introducidos en terapéutica representan menores aportes quimioterápicos que pueden utilizarse sólo en algunas circunstancias especiales; muchas veces el suceso comercial de nuevos antibióticos no está directamente relacionado a la real necesidad médica. De hecho un número de antibióticos introducidos hace muchos años, son aún la base terapéutica de tratamiento de muchas enfermedades.

Publicaciones importantes como "Medical Letters", 1980 y "Goodman and Gilman: "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 6º Ed. 1980, indican como de primera línea los siguientes antibióticos para la mayoría de infecciones debidas a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, Clamidias, Micoplasmas, Rickettsias y Espiroquetas:

Penicilina G
Penicilinas semisintéticas (Amplio espectro, Penicilasa res.)
Tetraciclinas
Eritromicina
Estreptomina
Cloramfenicol
Gentamicina

Es así que la disponibilidad de estos antibióticos es imprescindible para todos los habitantes, sin distinción. Sin embargo debido a la variedad de situaciones socio-económicas del mundo entero, aún existen poblaciones que no tienen acceso a estos antibióticos que podríamos definir como esenciales. Esta circunstancia unida a

otros factores concomitantes negativos (desnutrición, condiciones higiénicas, etc.) explican el motivo por el cual el efecto beneficioso de los antibióticos en mortalidad y morbosidad ha sido menos relevante en países en desarrollo que en los industrializados.

Para la implementación del programa "Salud para todos para el año 2000" se requiere que estos medicamentos se encuentren disponibles a bajo precio. Estos antibióticos esenciales cubren con un alto valor la relación beneficio / costo y es por lo tanto muy razonable asignarles prioridad. Producida esta reducción de costo, los países en desarrollo tendrán también acceso a drogas más costosas cuando su uso sea realmente necesario desde un punto de vista médico.

B.2.- Panorama de la industria de antibióticos

a) Generalidades:

La producción de antibióticos desde un punto de vista práctico debería ser considerada como una industria de fermentación. Un sólo antibiótico de amplia utilización, el cloramfenicol, se obtiene actualmente por un proceso exclusivamente químico. Los demás, si bien no dejan de tener procesos de base química en alguna etapa de su producción, están ligados estrechamente a la industria de la fermentación.

Ello, la caracteriza como una industria de alta sofisticación, que además requiere el aporte de diferentes especialidades o disciplinas.

También debe decirse que en su progreso, es una de las que más evolución ha tenido, tiene y aún tendrá.

En la producción de un medicamento por síntesis química las expectativas de mejora se pueden medir con parámetros muy simples. Si el rendimiento combinado es 80%, sólo cabe un hipotético 20% de mejora. En fermentación, probablemente por una expresión de resultados demasiado típico, no se analiza demasiado el valor de lo que se puede mejorar sino la relación de mejoras con lo anterior. Así por ejemplo si expresamos la productividad de penicilina en unidades/ml. de medio de cultivo a las 200 horas de proceso vemos que la mejora en los últimos 35 años ha sido de 200 veces, ya que partiendo de una productividad inicial de 200 U/ml., actualmente se estima que el promedio oscila en las 40.000 U/ml.

Pero si la expresión se diera en función de la relación de transformación de monosacáridos deberíamos expresarla así:

Transformación inicial : 0.005 gramos de penicilina/gramo de glucosa.

Transformación reciente : 0.120 gramos de penicilina/gramo de glucosa.

Mejora : 24 veces.

Existe aún la posibilidad de que estos 0.12 gramos/gramo podrían verse incrementados mediante el mejoramiento de la tecnología, con el consiguiente beneficio económico.

De ello surgen algunas conclusiones importantes:

- 1.- Existiendo aún un amplio campo de mejoras, se justifica seguir invirtiendo tiempo y dinero en programas de desarrollo e investigación.

- 2.- Mientras no se alcance un alto porcentaje de lo que teóricamente se puede lograr, ninguna operación industrial se puede sentir estabilizada pues corre el riesgo de que una empresa competitiva avance en las tecnologías de producción y le provoque la pérdida de mercado.
- 3.- El segmento en que pueden lograrse mejoras está en el sector de fermentación y no en el área de extracción química, pues los rendimientos en este último aspecto se acercan mucho a lo que teóricamente puede esperarse en una operación industrial, por la relativamente pequeña concentración de antibiótico en el caldo de cultivo y por la cierta inestabilidad del principio activo.
- 4.- En términos generales, cada mejora entraña la obligación de agregar una complicación al proceso, que desbalancea el equilibrio económico anterior. Es así que si el uso de insumos se disminuye pero la operación se complica puede aumentar el costo operativo en una proporción que anula parte del impacto económico provocado por el uso de menos insumos.
- 5.- En contraposición de la industria química, aún de la que usa procedimientos muy sofisticados, la relación costo directo a costo total es muy bajo. Es decir, el valor agregado a los insumos (materias primas y energía) en fermentación es muy grande. En compensación los gastos fijos son mucho más importantes. Lo mismo sucede con la inversión no sólo por el costo intrínseco de los equipos, sino por la poca productividad de los fermentadores. Un lote no tarda menos de 180 horas en completarse y la concentración de antibiótico por litro de medio de cultivo, al terminar la fermentación no supera los 30 - 40 gramos. En síntesis química los lotes no tardan más de 12 horas en completarse y la concentración de principio activo nunca es inferior a 200 gramos por litro.

- 6.- La presencia de varias disciplinas en la integración de todo el proceso es también una dificultad a superar.
- 7.- Los procesos son muy evolutivos, es decir pueden y así sucede siempre, variar si no se mantiene una férrea disciplina operativa y/o no se cuenta con los elementos de control apropiados.

Definida así la industria de la producción de antibióticos en términos generales es conveniente identificar a su vez las áreas de investigación que deben preverse, no sólo como para iniciar una operación industrial sino para que la misma una vez puesta en marcha, pueda conservar la posición de partida y pueda prever un flujo de acontecimientos científicos que le eviten retroceder en la eficiencia económica.

Las áreas de investigación y de evaluación de posibilidades deben cubrir los siguientes puntos:

- 1.- Tecnología
- 2.- Recursos humanos
- 3.- Tamaño de la operación

1.- Tecnología:

La tecnología abarca un conjunto de disciplinas que se integran a un sólo fin, que es el logro de la máxima productividad con la mínima inversión, tanto en activo fijo (inversión) como en el uso de bienes de consumo.

Si aceptamos que el antibiótico es un metabolito producido por un microorganismo se puede muy bien concluir que dicho microorganismo es la piedra fundamental donde se apoya el resultado

económico de la operación.

Por otro lado, si el microorganismo requiere de una serie de elementos para lograr su mejor eficiencia, la tecnología operativa es el otro apoyo.

Sin embargo una requiere de la otra. Una modificación en una, seguramente afecta a la otra. Allí reside la necesidad de integración, lo que no siempre es demasiado fácil pues cada área supone que su contribución es la decisiva y aún cuando los responsables de la investigación logran la ansiada integración, deben después convencer a los del área de producción y si el cambio implica una inversión, demostrar el retorno económico de la misma. No es que en otras disciplinas no suceda lo mismo, pero no con la intensidad ni con tal nivel conflictivo. Desde un enfoque puramente empresario, puede demostrarse la importancia de que el equipo de investigación y producción estén realmente amalgamados y lograr así que los logros se materialicen rápidamente.

Los acontecimientos científicos que han jalonado el aumento de eficiencia general no han seguido una secuencia ordenada. Se puede resumir que los campos principales han sido:

- Mutación de la cepa productora.
- Mejoras en el medio de cultivo.
- Optimización de la transferencia de oxígeno.
- Rebalanceo del medio.
- Mejoras en la etapa de inóculo.
- Agregado programado de nutrientes.

En este momento, podríamos definir como áreas principales de la investigación: la cepa y la conducción del proceso.

De las dos, las mayores expectativas están puestas en los desarrollos genéticos tendientes a la obtención de una cepa que aumente la productividad sin aumentar el costo ni de los insumos ni de los servicios requeridos (agitación, aire, control).

La otra posibilidad, la tecnológica, que tiende a la reducción del costo, no siempre es positiva, puesto que algunos de los parámetros a mejorar sólo se logran con una considerable inversión. Por otro lado las posibilidades de sustanciales mejoras son más remotas pues en algunos de los requisitos de operación ya se han logrado progresos tecnológicos que se acercan mucho a las máximas posibilidades prácticas.

2.- Recursos humanos:

La producción de antibióticos requiere el aporte de varias especialidades. Si en el amplio espectro de las actividades específicas alguna de aquellas no funciona con la eficiencia que corresponde, todas las demás quedan afectadas. De ello puede concluirse que la homogeneidad de los recursos humanos, tan importante en todas las actividades, llega a su mayor nivel en esta industria.

3.- Tamaño de la operación:

Si aceptamos que los gastos directos, en la producción de antibióticos, es del orden del 30%, el restante 70% estará vinculado al tamaño de la operación. La producción de antibióticos no es una operación repetitiva; el tiempo de un lote es muy prolongado, y tiene diversas etapas y muchas decisiones se toman

por el análisis de los datos que se van logrando momento a momento. Basta mencionar que en muchos casos, las decisiones son analizadas por una computadora. Todo el arsenal de operaciones conexas a la fermentación se mantiene en forma bastante independiente del volumen. Así un grupo de personas igual puede manejar, supervisar y decidir el camino a seguir de un fermentador o varios. Tampoco influye que el fermentador sea de 10 m^3 o de 120 m^3 . Por lo tanto, dentro de ciertos límites una producción doble, hará que el costo disminuya significativamente (en teoría 35%) pero la curva que muestra la relación costo-volumen tiende a ser asintótica por lo que nunca debe usarse este criterio con factores generales extrapolados de otras operaciones.

b) Situación sub-regional:

La producción de antibióticos por fermentación se inició en Argentina y Brasil hace más de un cuarto de siglo en plantas instaladas por empresas transnacionales, lo que colocó a estos dos países a la vanguardia en esta producción en el contexto de los países de la sub-región. Años más tarde se incorporaron empresas de capital local mediante la incorporación de tecnologías adaptadas o desarrolladas con los recursos locales. Prácticamente se producen todos los antibióticos esenciales. La mayoría de las empresas transnacionales localizadas en América Latina están orientadas básicamente hacia el abastecimiento de sus mercados locales y tienen establecidas sus instalaciones manufactureras con la suficiente idoneidad como la que requieren las autoridades locales para ser aceptadas en condición de "productores locales".

Debe recalcar que las operaciones de las plantas de fermentación de estas empresas son muy importantes en Brasil y Argentina así como su infra-estructura y esto juega un papel muy importante en

el entrenamiento industrial del personal local. Es importante mencionar que los países que tienen producción local de antibióticos por vía química son Argentina, Brasil y Perú.

Además es necesario aclarar que actualmente debido a una situación coyuntural, en Argentina sólo una planta de fermentación está operando.

Debe destacarse que salvo los trabajos imprescindibles de conservación de cepas no existe en las plantas una línea de desarrollo de la suficiente envergadura como para suponer una operación de primera línea a la que se mantenga alimentada de los últimos logros.

Por supuesto que el envío desde la casa matriz, o de la licenciataria, de cepas más activas y actuales permite mantener la operación a un nivel relativamente competitivo, pero no óptimo. La integración de disciplinas que se han mencionado anteriormente no es posible hacerla a la distancia; ello es factible de deducir pues el equipamiento no muestra el grado de automatización ni instrumentación que es el imprescindible para una performance de primer orden.

Esta circunstancia toma más valor si se toma en consideración el tamaño de las plantas. Hemos estimado en 70% los sectores del costo que dependen del tamaño de la operación. Las plantas de fermentación de la sub-región están en el límite inferior de tamaño, considerado desde un punto de vista estrictamente económico. Por lo tanto más importante resulta mejorar lo que no guarda relación con el nivel de operación, que es la eficiencia intrínseca del proceso. El tamaño, no siempre está bajo la capacidad de decisión de una unidad productiva pues los factores concomitantes (mercado, capacidad financiera, etc.) no pueden cambiarse, pero sí puede obtenerse una más alta eficiencia; con un tamaño limitado una operación perfecta puede ser competitiva.

c) Rol de la investigación y desarrollo:

Una operación industrial de producción de antibióticos no puede mantenerse sin un continuo trabajo de desarrollo y este a su vez se nutre de los conocimientos científicos que produce la investigación. Esto debe ser interpretado a la luz de un enfoque económico y que tiene vivencia con sólo observar que a pesar que el nivel de producción mundial de antibióticos ha aumentado casi 100 veces en los últimos 25 años, el número de empresas dedicadas a esa actividad ha decrecido a la tercera parte. En la mayoría de los casos ello se ha materializado en la paulatina pero continua desactualización de las tecnologías empleadas por aquellos entes que no mantuvieron un ritmo de investigación acorde con la complejidad del tema por un lado y por lo mucho que aún se puede progresar por otro.

Por supuesto que medicamentos que se producen por otras técnicas que no sean las de fermentación, no requieren tal nivel de desarrollo e investigación. Así por ejemplo quien produzca ampicilina desde 6 APA (ácido 6-amino penicilánico) con un rendimiento químico óptimo sólo deberá buscar la mejora cualitativa (supresión de impurezas) y económica (menos insumos, más económicos, menos energía) pero se sentirá seguro acerca de la posibilidad de la aparición de una competencia significativa en precio. En fermentación no es así. Las posibilidades de mejoras trascendentes seguirán existiendo y la lograrán quienes tengan permanente acceso a dichas mejoras.

En la sub-región ello puede materializarse por la actividad de Centros en las áreas fundamentales que determinan el costo de producción, entre las cuales podrían mencionarse:

- Cepa
- Técnica operativa, acorde con la cepa
- Energía: electricidad, combustibles
- Materias primas de bajo costo
- Recursos humanos eficientes en todos los niveles

d) Patentes*:

La protección de los resultados del desarrollo e investigación por medio de la obtención de patentes mundiales es un componente importante de la estrategia de las grandes compañías farmacéuticas para preservar y ensanchar su participación en el mercado. Como consecuencia directa de la concentración de las actividades de innovación de tales firmas, el registro de patentes está significativamente dominado por un reducido número de ellas.

Con relación a las patentes de antibióticos, las cuatro compañías farmacéuticas líderes, poseen el 53% de todas las patentes emitidas en el período 1965 - 1970. Solamente nueve firmas han obtenido en este período, diez o más patentes en este campo**.

La patentabilidad de los productos farmacéuticos es reconocida por la mayoría de los países desarrollados. Algunos de estos países han introducido dicha protección después que sus industrias farmacéuticas han logrado considerable desarrollo (Francia 1959; República Federal de Alemania 1968; Japón 1976; Italia 1978).

* Esta exposición se basa en la realizada en ONUDI/10/489, 4 Enero 1982 páginas 59 a 62

** Ver D. Schwartzmann. Innovation on the Pharmaceutical Industry. John Hopkins University, 1976, tablas 6-8 y 6-9.

Por contraste, un amplio número de países en desarrollo, sólo reconocen protección a los procesos de manufactura de productos farmacéuticos*. En otros casos, toda protección por patentes ha sido suprimida (este es el caso de Brasil, México y Ecuador). En otros países como India, Costa Rica, las patentes farmacéuticas están sujetas a condiciones especiales en relación a duración, actividad y la existencia de licencias compulsivas.

En términos generales, la limitación de la protección por patentes farmacéuticas está fundada en la convicción que "El impacto global de las patentes, especialmente cuando ellas involucren alguna forma de protección de producto, no es beneficiosa para un razonable y bien balanceado desarrollo de la industria farmacéutica en los países en desarrollo. Mientras que la protección por patentes no promueve ni la inversión extranjera ni la creatividad local, la ausencia puede estimular localmente la adaptación y mejora de la tecnología y un gradual proceso de manufactura de drogas a granel".**

El impacto de las patentes en la industria farmacéutica y en la comercialización en los países en desarrollo, depende en mucho del grado de desarrollo logrado o deseado en el país y del tipo de política de compras aplicada.

* Ver cuadro adjunto.

** Ver U.N.I.D.O.: "Relevant issues to be taken into account when negotiating transfer of technology agreements", ID/WG 331/2 página B.

PAISES EN DESARROLLO QUE NO CONCEDEN PROTECCION POR PATENTES A LOS PRODUCTOS FARMACUTICOS		
1980		
Alto Volta	Egipto	México (c)
Argentina	Gabón	Nigeria
Benin	Ghana	Paraguay
Bolivia	Guyana	Perú
Brasil (a)	Honduras	República Centro Africana
Camerún	India	Senegal
Camboya	Indonesia (b)	Siria
Chile	Iran	Tailandia
Colombia	Irak	Toogo
Congo	Kuwait	Tunez
Costa de Marfil	Libano	Uruguay
Corea	Libia	Venezuela
Ecuador (a)	Marruecos	Yugoslavia

Notas: (a) También están excluidas las patentes de proceso
 (b) No hay ley de patentes
 (c) Los procesos no son patentables, pero pueden ser hechos bajo Certificado de Invención

En países donde los medicamentos son importados y/o solamente formulados localmente en base a materias primas importadas, la existencia de la protección por patentes obliga a los compradores privados o estatales a adquirirlas exclusivamente a los poseedores de las correspondientes patentes impidiendo así el acceso al mercado internacional. Un claro ejemplo de las consecuencias, en tales circunstancias, de la patente de producto pudo ser observada en Costa Rica. La caja costarricense de seguro social licitó un determinado antibiótico, sujeto a protección de patente en el país. La cotización del poseedor de la patente fue 3.3 veces superior a la efectuada por un productor italiano, quien finalmente

obtuvo el contrato*. Vale la pena mencionar aquí, que las dificultades encontradas por el gobierno en la compra de productos farmacéuticos, llevó a Costa Rica a cambiar drásticamente en 1978 las condiciones para emitir patentes farmacéuticas. Si bien patentes de producto y proceso se han mantenido, su duración ha sido limitada a un año y el gobierno fue autorizado a comprar a través de fuentes que no sean las del titular de la patente cuando los precios cotizados por el último sean mayores que aquellos obtenibles en el mercado internacional.

En las circunstancias presentadas anteriormente, esto es, donde no existe producción local de materias primas, la existencia de patentes de proceso siempre y cuando éstas no se extiendan a los productos producidos con ellas - no tiene, en principio, efectos adversos. Sin embargo, la concesión de patentes de proceso puede considerarse que podría afectar adversamente el establecimiento y desarrollo de la capacidad local para producción de tales productos. En esta situación, que sólo existe actualmente en pocos países en desarrollo, y en orden a permitir la integración vertical de la industria, como así también el uso de recursos locales, la mejor política parece ser el no reconocimiento ni de patentes de producto ni de proceso como ha sido efectuado por Brasil, México, Ecuador durante la última década.

* Ello llevó a un pleito judicial por el titular de la patente (que fue finalmente resuelto en contra del exportador del producto).

Ver J.C. del Bello "Dependencia tecnológica en una economía centroamericana: Convenios de Licencia y Patentes de Invención en Costa Rica". Instituto Tecnológico de Costa Rica. Octubre 1979, página 113.

e) Estructura de precios:

Se considera interesante analizar algunos aspectos de la estructura de precios en el área de los antibióticos a granel.

Muchas veces se cometen errores al no tener en cuenta algunas circunstancias muy especiales de esta actividad.

En su primer momento la mayoría de los antibióticos se vendieron (excepción de la penicilina y estreptomina) como productos de marca y ya en su forma farmacéutica final. La estructura de precio consideraba una integración vertical donde el sector productor del antibiótico a granel no vendía dicho granel sino lo transfería al área de producción de formas farmacéuticas. El acceso a esas drogas a granel era imposible, no sólo por una política comercial de los productores, sino por la existencia de patentes de producto y proceso. Los antibióticos eran productos de marca.

En la sub-región lo mismo que en otras localizaciones en desarrollo, la mayoría de las plantas productoras fueron de propiedad transnacional que aplicaron la política anteriormente mencionada.

Con la expiración de patentes y por la existencia de países no patentistas fueron apareciendo en el mercado internacional antibióticos a granel a precios cada vez más competitivos a medida que la tecnología hacía aumentar las eficiencias tanto o más que el incremento del precio de las materias primas, salarios, electricidad, combustibles, impuestos y costo de los recursos monetarios.

Los productos se transformaron en una mercancía y por lo tanto sujetos a circunstancias muy especiales como puede observarse:

- 1.- Falta de un mercado fijo con poca lealtad al proveedor clásico.
- 2.- Excesos coyunturales de stock, con la consiguiente oferta a menor precio.
- 3.- Faltante de stock por razones accidentales y consiguiente aumento.
- 4.- Variedad de calidades.
- 5.- Expresión de precio por "kg. tal cual", muchas veces y no por "kg. actividad".
- 6.- Existencia de políticas de incentivación a las exportaciones que permiten vender a costo neto, logrando los beneficios de dichos incentivos.
- 7.- Programas de penetración en búsqueda de mercado a raíz de convenios bi-nacionales.

No debe interpretarse con ello que la competencia no concurra al descenso de los precios pero en primer lugar debe entenderse que no siempre esas ventajas se trasladan al producto final y en segundo que esas ventajas raramente aparecen o lo hacen en forma similar que los hechos negativos. Sin embargo esas características no deben desdeñarse al momento de estudiar la factibilidad de un proyecto pues pueden afectarlo en especial en sus primeros años. No debe olvidarse que la implementación de un proyecto de este tipo es larga e inmoviliza grandes capitales. Por lo tanto debe ser eficaz desde el primer momento y también aspirar a ser soportado por una financiación generosa.

Otro aspecto a ser tenido en cuenta es la existencia de un arma de doble filo denominada "Reintegro de cargas aduaneras" (Draw-Back) que permite en lo positivo intentar la exportación mediante la importación de intermedios que no pagan ningún derecho y que con una pequeña inversión son rápidamente procesados y vendidos al exterior. En lo negativo, ello favorece a una industria manufacturera en desmedro de una productora que requiere una gran

infraestructura y ve perder así una venta local. La primera exporta mano de obra y algunos servicios, la segunda es de base.

Todas estas implicancias se mencionan objetivamente con el propósito de aportar elementos de juicio a fin de reforzar la idea que la producción de antibióticos a granel debe ser muy eficaz para evitar tantos escollos. Ello no quiere decir que éstos sean obligatoriamente manifestaciones de prácticas comerciales desleales. Son sólo escollos que hay que tener presentes y vencerlos.

f) Magnitud de la operación : Implicancias en el costo

El tamaño de la operación puede analizarse bajo dos aspectos:

- I. Técnico
- II. Económico

Además, en cada caso puede estar referido a:

- F. Fermentación
- SS. Semi-síntesis

I. Técnico, Fermentación:

No existen limitaciones técnicas en relación a los principales parámetros que tienen incidencia en el logro de altas eficiencias de fermentación, que se vean afectados por el tamaño:

- Agitación
- Suministro de aire
- Control de temperatura
- Control de pH
- Esterilidad
- Agregado contínuo y programado de nutrientes, precursores y correctivos

Todos ellos son factibles de lograr tanto en un fermentador piloto como en el mayor tamaño industrial.

I. Técnico, Semi-síntesis:

Habitualmente en síntesis química, la operación técnicamente considerada no está afectada por el tamaño.

II. Económico, Fermentación:

El costo total de fermentación es afectado en forma significativa por la magnitud de la operación.

Si analizamos los elementos que componen el costo tendremos los siguientes valores en porciento de la venta, aceptando una excelente eficiencia técnica.

ELEMENTOS COMPONENTES DEL COSTO	VOLUMEN DE FERMENTACION	
	100 m ³	500 m ³
Directos (Materias Primas - Energía - Mano de Obra Directa)	22.4%	24.5%
Recirculados (Mano de Obra de Servicios - Mantenimiento)	30.6%	11.4%
Estructura (gastos fijos)	38.3%	34.0%
Beneficio antes depreciación	8.7%	30.1%
Costo total U\$S/kg	38.3	27.9
Venta total a U\$S 40/kg.	4.500.000	22.500.000
Depreciación	1.200.000	5.000.000
Beneficio después depreciación	(1.008.750)	1.806.250
Producción total kg/año	112.500	562.500
Inversión	6.000.000	25.000.000
Beneficio sobre la inversión	---	7.2%

Estos valores si bien hipotéticos son representativos de las implicancias que la magnitud de la operación tienen en los resultados de la misma y su incidencia en el costo. Ellos muestran que la operación en equilibrio estaría situada en los 200 a 250 m³ de capacidad de fermentación o expresado en toneladas/año: 225 a 280. Para sacar conclusiones, es tan peligroso utilizar factores generales obtenidos de plantas grandes y reducirlos proporcionalmente a una más pequeña como hacer lo contrario. Debe efectuarse un estudio específico de cada situación, siendo muy cuidadosamente calculadas la cotación de producción y estructura, en especial en las plantas pequeñas.

De todas maneras es conveniente tener en cuenta que relación costo/tamaño es una curva sintótica por lo cual las extrapolaciones son correctas sólo en una parte de la misma. Ello puede observarse en el gráfico 1.

Del análisis de todos estos factores surge la conclusión de que cuanto más pequeña es una planta mayor es la exigencia de rendimiento.

La sub-región se encuentra en esta situación por lo cual es dudoso el éxito si no se cuenta con tecnología de primerísima categoría, lo que también refuerza la tesis de lo justificado que resulta el establecimiento de centros capaces de suministrarlas.

En definitiva, una zona operativa segura se encontrará en una situación de compromiso que relacione simultáneamente tamaño y eficiencia lo que se puede observar en el gráfico 2.

GRAFICO 1: RELACION ENTRE COSTO Y VOLUMEN

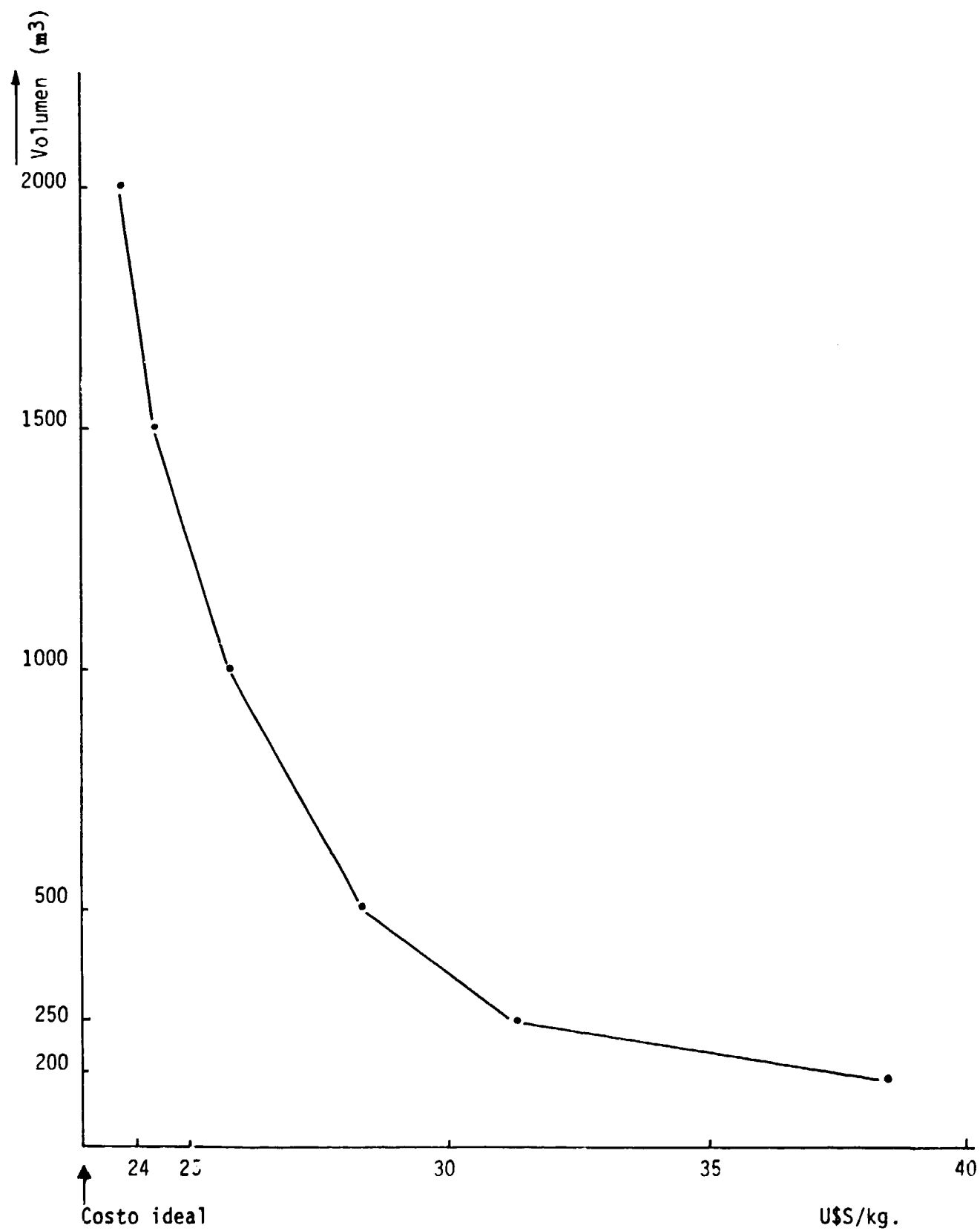
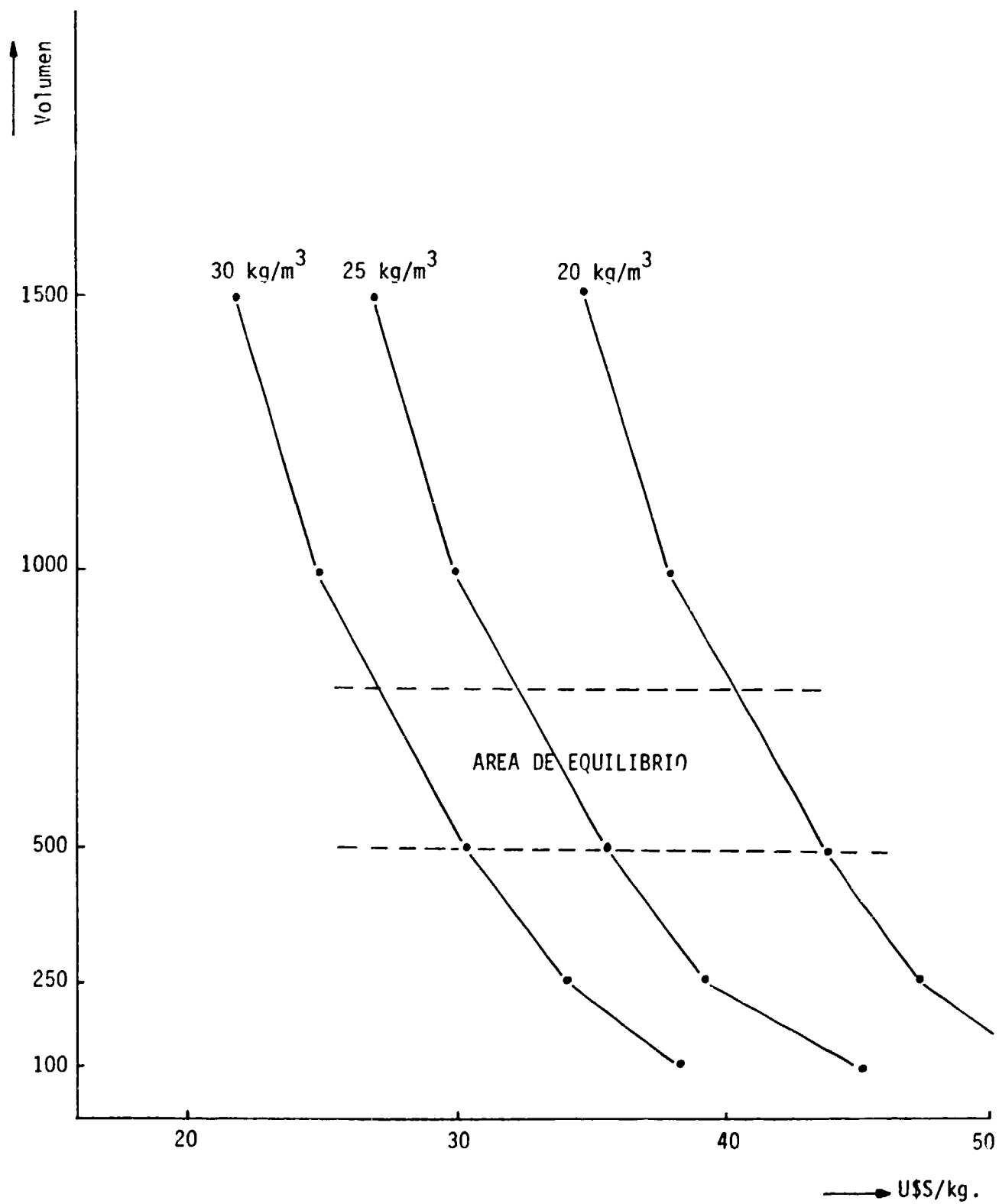


GRAFICO 2: RELACION ENTRE COSTO, EFICIENCIA Y VOLUMEN



II. Económico, Semi-síntesis:

El caso de las penicilinas semi-sintéticas es muy diferente pues la incidencia de los gastos directos es muy grande por lo cual el tamaño no es tan decisivo.

En la estructura de costos de una penicilina semi-sintética puede observarse la siguiente relación:

COMPONENTE	PORCIENTO DEL COSTO TOTAL
Directos (Mat. Primas-Energía-M.O.D.)	80.0
Recircuados (M.O.I.-Mantenimiento)	10.2
Estructura (Depreciación-gastos fijos)	9.8

Todos estos valores se relacionan a plantas específicamente dedicadas a una sola actividad (fermentación - síntesis) y a la producción de antibióticos en su más simple expresión (granul - no estéril - sin derivados o suertes comerciales más rentables).

Quien efectúe profundos estudios de factibilidad, encontrará soluciones más interesantes cuando integre varias producciones como por ejemplo antibióticos ya listos en su forma farmacéutica final (cápsulas, viales estériles, jarabes, etc.) e integre la planta de fermentación, con una síntesis fina que no sólo produzca los antibióticos sino sus derivados más costosos (sales insolubles de penicilina, calidades inyectables de penicilinas semi-sintéticas, bases insípidas, etc.).

Por último, si la planta integrada se opera en un complejo farmoquímico con producción farmacéutica se podrá comprobar

que los puntos de equilibrio aparecen en tamaños de menor magnitud. Lo que nunca varía es la necesidad de una tecnología óptima.

g) Diseño

Este tema debe analizarse bajo dos aspectos: uno específico vinculado a exigencias de la producción misma y otro relativo a implicancias económicas.

En el primer caso no corresponde extenderse mucho pues no cabe otra mención que el respeto a las Normas de Buena Manufactura, que para la producción de antibióticos a granel no son tan variadas como en la manufactura de formas farmacéuticas. La exigencia más específica se relaciona con la contaminación cruzada en plantas que produzcan simultáneamente penicilina y otros antibióticos. Por supuesto que las demás exigencias operativas relativas a calidad deben ser respetadas.

También es digno de mención todo lo concerniente al diseño técnico que debe estar acorde con la tecnología sin olvidar los principios generales de diseño que sugieren:

- 1.- Capacidad de ampliación.
- 2.- Flexibilidad para adaptación a nuevas alternativas de producción.
- 3.- Seguridad operativa.
- 4.- Mantenimiento fácil que no interfiera con las tareas de producción.
- 5.- Protección ambiental.

ORGANIZACION DE LAS NACIONES UNIDAS PARA
EL DESARROLLO INDUSTRIAL

Distr. LIMITADA

UNIDO/IO.541/Corr.1
14 abril 1983

Original: ESPAÑOL

CENTRO SUB-REGIONAL PARA
INVESTIGACION Y DESARROLLO DE BIOTECNOLOGIA
E INGENIERIA GENETICA
ST/RLA/81/002
REGION DE SURAMERICA

Informe del grupo de expertos de la misión evaluadora

Corrección

El documento UNIDO/IO.519, de 23 de diciembre de 1982, con el título que antecede, debe llevar la signatura UNIDO/IO.541, y la fecha 14 de abril de 1983.

Con relación a las implicancias económicas del diseño corresponde tener en cuenta la incidencia que en el costo tienen los gastos fijos y la depreciación, tanto mayor cuando menor es el tamaño de la planta.

Es necesario pensar en un diseño equilibrado de todos los sectores sin inversiones suntuarias ni excesivas. El responsable de efectuar el mismo tendrá la obligación de recordar que este tipo de operaciones están hechas con la expectativa de una amortización en 5 años, lo que pesa mucho en los resultados.

h) Materias Primas

A nivel mundial, este tópico no presenta mayores novedades pues el suministro de las mismas está estabilizado en precio, calidad y seguridad de entrega.

Si se tiene en cuenta que por cada kilo de antibiótico deben consumirse varios de materias primas y manipularse aún más si se consideran los solventes (que se recuperan), podrá concluirse que aún pequeñas diferencias de precio serán importantes. Ello, trasladado a la sub-región, adquiere más importancia, pues de ser necesario importarlas de zonas lejanas, solamente el flete, podría generar un aumento de costo que redujera la factibilidad de la operación.

Desde ya, que la sub-región, es rica en las materias primas que son consideradas nutrientes, pero tiene cierta falencia de las otras, en especial los solventes de origen petroquímico.

Debe tenerse en cuenta también que aunque cuantitativamente el área tiene un buen caudal de materias primas, las especificaciones que se requieren para las mismas exigirán un estudio para sugerir mejoras en las que no lleguen a la calidad óptima.

i) Expectativas futuras

Excepción hecha de algunos pocos antibióticos, generalmente poco usados, los otros han ido pasando a la categoría más propia de una manufactura que de una producción básica. Las mejoras han sido realmente sustanciales y eso ha permitido el mantenimiento del precio muy por debajo del crecimiento de los insumos y otros productos de complejidad similar.

Sin embargo, la normal clarificación de este tipo de empresa ha hecho disminuir el número de fabricantes pero aumentando la producción total, es decir el tamaño de cada operación sobreviviente se ha incrementado tomando ventaja no sólo de las mejoras que se han ido logrando como la proporcional reducción de costo por mejor absorción de gastos fijos que como se ha visto, es una parte importante del costo total.

A nivel mundial, debe esperarse una mayor selección natural de los fabricantes con mayor volumen de producción de cada unidad y el mantenimiento de la investigación para que la productividad y la eficiencia sigan progresando sabiendo que aún queda mucho margen.

Una empresa que desee iniciarse en este rubro, deberá acceder a las tecnologías del momento y no conformarse con ellas sino seguir estudiando continuas mejoras. Iniciar la producción con tecnologías y equipamiento inferiores producirá pérdidas de tal magnitud que luego no podrán ser recuperadas.

Por otro lado, el mundo actual muestra una significativa parte de la población que aún no tiene acceso fluido a estos medicamentos de fabricación sofisticada por lo cual el índice de aumento de las necesidades ha de seguir en las cifras altas justificando con ello, las expansiones o mucho mejor el aumento de productividad

de las plantas actualmente existentes. El actual tamaño de las plantas se ha incrementado tanto que las primeras, al inicio de la era de los antibióticos, podrían ser consideradas como piloto hoy día.

La tendencia en la investigación es el aumento de la productividad como primera prioridad y el de los ahorros de insumos en segundo término. El motivo de esta clasificación es que los éxitos de la primera proporcionan una rebaja del costo sin requerir inversiones y al mismo tiempo aumentan la capacidad total de producción por ello, y siendo la cepa el camino idóneo, una buena parte de los esfuerzos de investigación se dirigen hacia la microbiología en general y a la genética en especial.

C A P I T U L O I I

ANALISIS POR PAISES:

- ARGENTINA.
- BOLIVIA.
- BRASIL.
- COLOMBIA.
- CHILE.
- ECUADOR.
- PERU.
- VENEZUELA.
 - PERFIL SOCIOECONOMICO.
 - PERFIL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.
 - PERFIL BIOTECNOLOGICO.
 - INFRAESTRUCTURA EDUCATIVA Y DE INVESTIGACION.
 - LEGISLACION DE PATENTES.
 - VISITAS Y REUNIONES

ARGENTINA

a.- Perfil socioeconómico

La Argentina tiene una población de casi 28,000,000 de habitantes que se concentra fundamentalmente (más del 80%) en las grandes ciudades y sus zonas aledañas. Este hecho perturba naturalmente el equilibrio demográfico que se manifiesta en una densidad de población muy heterogénea.

La población es predominantemente de origen europeo como consecuencia de la fuerte corriente inmigratoria que se produjo a partir de 1890.

La producción agropecuaria es de particular importancia en la economía argentina, sobre todo como fuente de exportaciones.

A partir de la década del 30, el país vivió un rápido proceso de industrialización, con un aumento del producto sensiblemente mayor al experimentado por los sectores agrícola y ganadero. A mediados de la década pasada la participación de la industria en el producto bruto interno alcanzó más del 35%, con una distribución de aproximadamente un tercio para las ramas de bienes de capital y de consumo duradero, de bienes intermedios y de bienes de consumo, respectivamente.

La economía argentina tuvo durante estos últimos años un comportamiento recesivo, que afectó sensiblemente a la industria, con altas tasas de interés y cambios de composición del producto y de las exportaciones.

b.- Perfil de la industria farmacéutica

El mercado farmacéutico de la Argentina es el de mayor dimensión de América Latina y se encuentra entre los más importantes del mundo después de Estados Unidos, Japón, Alemania Occidental, Francia, Italia y Reino Unido con una participación del 2.5% en el mercado mundial.

A pesar de las variaciones experimentadas en el tipo de cambio, resulta razonable estimar las ventas de 1981 en aproximadamente 1,920 millones de dólares. En términos de volumen puede decirse que el promedio mensual de 1981 fue de 451.3 millones de unidades vendidas en el mercado.

El consumo medio por habitante para 1980 se estimó en U\$S 68.8.

Recientes datos de la Secretaría de Comercio sobre la conformación del mercado revelan que a mediados de año, alrededor de un 16 a 17% de las unidades vendidas (y un 8% del valor) estaba constituido por especialidades de venta libre y el resto por medicamentos de venta bajo receta. En lo referente a clases terapéuticas, en Argentina, a mediados de año, los antibióticos representaron el 16% de la facturación total, seguidos por los cardiovasculares con un 11%.

Comparativamente con otras ramas industriales, el sector farmacéutico argentino denota un bajo nivel de concentración.

Un indicador en tal sentido lo proporciona el porcentaje de las ventas efectuadas por las veinte empresas más grandes en el total de la facturación. A diciembre de 1981, dicha cifra era del 52.2%.

El sistema de precios de medicamentos en la Argentina ha estado sujeto en los últimos años a un mecanismo de control por el cual se efectuaban ajustes mensuales sobre la base de un factor compuesto por el aumento de los precios mayoristas nacionales no agropecuarios (excluyendo alimentos, bebidas y medicamentos) y la variación en el tipo de cambio del dólar estadounidense

Existen en Argentina 225 laboratorios que ocupan aproximadamente a 37,000 empleados de los cuales un alto porcentaje son profesionales y técnicos especializados.

Pese a la tónica general fuertemente recesiva de la industria manufacturera durante el año pasado, que ha afectado también a la demanda de medicamentos, y las incertidumbres e indefiniciones de la política cambiaria en materia industrial, las empresas de capital nacional han mantenido su confianza en las perspectivas que ofrece el país.

Durante 1981, la empresa Laplex, de capitales nacionales, inauguró una importante ampliación de su planta de drogas medicinales básicas, llegando así a una capacidad total de más de 40,000 litros de reacción, incluso para la producción de intermedios. La ampliación tiene por objetivo lograr economías de escala mediante la incorporación de grandes reactores y equipos automatizados, y la producción se orientará hacia el mercado interno y hacia países americanos, especialmente de la órbita de Aladi.

En enero del corriente año, la División Química de Laboratorios Bagó concluyó un importante plan de ampliación de sus instalaciones en la planta de City Bell, Provincia de Buenos Aires, tendiente a incorporar a su línea nuevos productos farmoquímicos y un mayor volumen de los ahora fabricados. Este plan se realizó a fin

de dotar al mercado nacional de un seguro proveedor de materias primas dimensionado de acuerdo a las exigencias del mercado nacional e internacional. La nueva inversión implica el logro de una capacidad exportadora de entre 25 y 35% de su actual capacidad de planta.

Existen entre los laboratorios de especialidades medicinales aquellos que tienen sus propias plantas de fermentación para la producción de antibióticos. De éstas, una es nacional y las restantes son de empresas transnacionales.

Por razones coyunturales, la mayor parte de ellas actualmente no operan.

En general la industria está sustentada por un buen apoyo médico clínico y farmacológico, cuyo plantel de profesionales sigue muy de cerca la evolución de los distintos medicamentos y la incorporación de nuevas drogas de avanzada.

La misión ha tenido oportunidad de visitar el Instituto Nacional de Farmacología que tiene un importante plantel de profesionales de distintas disciplinas dedicados al control de todas las sustancias con actividad terapéutica.

La producción de maquinarias y equipos para la industria farmacéutica es de muy alto nivel y cubre una amplia gama de rubros.

c.- Perfil biotecnológico:

La eficiencia y capacidad de producción de la industria farmacéutica argentina está sustentada en un constante desarrollo tecnológico.

Están involucrados en esta rama de la industria profesionales de distintas orientaciones como farmacéuticos, químicos, bioquímicos, ingenieros, etc. lo que le da realmente el carácter de interdisciplinaria.

Con el objeto de mantener el nivel tecnológico en las líneas de avanzada, la CIC (Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires), está organizando un curso al más alto nivel de ingeniería genética para la preparación de un reducido número de profesionales que deberían integrarse con el tiempo a la industria.

La CIC, es un organismo autárquico dependiente de la gobernación de la Provincia de Buenos Aires, dedicada a orientar, promover, patrocinar y realizar investigaciones científicas y técnicas dentro de la política fijada en la materia por el Poder Ejecutivo provincial.

Su objetivo principal es la formación y desarrollo de los recursos humanos necesarios para la investigación, para lo cual se procuran compatibilizar las necesidades e intereses de la Provincia en ciencias y técnicas, con las propuestas que en forma continua formulan instituciones y personas, públicas y privadas, del país y del extranjero, en el dinámico campo de su competencia.

Otros organismos como el CONICET (Comisión Nacional de Investigaciones Científicas y técnicas) están empeñados en la orientación de programas en el área de la biotecnología.

d.- Infraestructura educativa y de investigación:

Existen programas de enseñanza de la biotecnología en las Facultades de Farmacia y Bioquímica, Ciencias Exactas e Ingeniería Química de distintas Universidades.

Son importantes las Universidades de Buenos Aires, La Plata, Córdoba, Tucumán y San Luis, entre otras.

En las distintas Cátedras de Microbiología Industrial existen programas de investigación que acompañan a los programas de enseñanza. Los temas más desarrollados relacionados con este proyecto, son: fabricación de vacunas, producción de inoculantes para leguminosas, obtención de enzimas microbianas, obtención de proteínas no convencionales, aprovechamiento de residuos agropecuarios, obtención de alcohol por fermentación con la consecuente adaptación de cepas a altas concentraciones, tratamiento biológico de efluentes, etc.

Se cumplen programas especiales de desarrollo en distintos Centros Universitarios como la Cátedra de Microbiología Industrial de la Universidad Nacional de San Luis, el PROIMI (Planta Piloto de Microbiología Industrial) dependiente de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional de Tucumán, la Cátedra de Industrias Bioquímico-Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Buenos Aires y el CINDEFI (Centro de Investigación y Desarrollo de Fermentaciones Industriales) dependiente de la Universidad Nacional de La Plata y cuyos planes de investigación son financiados por el CONICET y la CIC.

En el año 1957 se creó el INTI (Instituto Nacional de Tecnología Industrial) que es un organismo descentralizado de la Secretaría de Estado de Desarrollo Industrial, del Ministerio de Economía. Su misión principal consiste en realizar y promover, para la industria nacional, investigaciones aplicadas que tiendan a su mejor desenvolvimiento técnico y económico; efectuar investigaciones y estudios destinados a mejorar las técnicas de elaboración y proceso de materias primas; desarrollar el uso de materiales y materias primas de origen local o más económico y el aprovechamiento de subproductos.

En el aspecto técnico-científico, el Consejo Directivo del INTI, cuenta con el apoyo de una Comisión Asesora, integrada por profesionales de destacada actuación en las disciplinas afines con las actividades que realiza el Instituto.

El INTI se financia con recursos propios que provienen, fundamentalmente, de la aplicación del gravamen del 0.25% a cada crédito que las instituciones bancarias liquidan a empresas industriales; y también de aranceles percibidos por los servicios que prestan sus laboratorios a la industria nacional, oficial y privada.

Estos recursos han permitido que el Instituto esté provisto de un equipamiento acorde con las necesidades del desarrollo moderno.

Las tareas del INTI se encauzan básicamente a través de la acción que desarrollan:

- Un grupo de laboratorios centrales
- Un sistema de centros de investigación

e.- Legislación de patentes

a) Ley aplicable: Ley 111, de 1864.

b) Patentabilidad: La ley excluye expresamente la patentabilidad de las "composiciones farmacéuticas" (art. 4). En la práctica, la oficina de propiedad industrial registra patentes de procedimientos farmacéuticos, cuya validez no ha sido hasta la fecha desconocida por los tribunales.

En lo que respecta a tecnologías de naturaleza biológica, no existen disposiciones expresas.

- c) Duración: Las patentes pueden otorgarse por cinco, diez, o quince años, según el mérito del invento y la voluntad del solicitante.
- d) Importación: Las patentes de producto confieren a su titular el derecho a excluir la importación por terceros del producto patentado. En cambio, tratándose de patentes de procedimiento, las únicas admisibles en el campo farmacéutico, la jurisprudencia ha declarado que el dueño de la patente no puede impedir la importación del producto fabricado con el procedimiento protegido, aún si se tratara del único procedimiento de elaboración conocido (ver el fallo de la Corte Suprema de Justicia en *American Cyanamid c/Unifa S.A.*, 1970).
- e) Obligación de explotación: De conformidad con la Ley 111, las patentes caducan de pleno derecho si transcurren dos años desde la concesión de la patente sin que la misma se hubiese puesto en explotación en el país, o si la explotación se hubiese suspendido por más de dos años, salvo por caso fortuito o fuerza mayor (artículo 47).

La jurisprudencia ha interpretado y dado aplicación en los últimos diez años a la disposición citada, en particular en los fallos de la Corte Suprema de Justicia en autos *Duranti c/Supramar* (1972) y *Gabrielloni* (1980, reproducido en *Revista del Derecho Industrial*, año 2, 1980, N° 6). De acuerdo con esas decisiones, y otras de los tribunales inferiores, para evitar la caducidad, la explotación debe ser real y efectiva, no siendo suficiente la mera publicación de avisos ofreciendo licencias. Por otra parte, se estableció que no obstante haber ratificado la Argentina el Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial de 1883 (según el Acta de Lisboa de 1958),

. continúa en vigor el artículo 47 citado, ya que el artículo 5 A del referido convenio, que regula las licencias obligatorias, no es auto-ejecutorio y carece de reglamentación que lo haga operativo en el país.

f.- Visitas y reuniones

- Universidad de Buenos Aires (Facultad de Farmacia y Bioquímica):

Juan C. Sanahuja

Decano

Jorge Coussio

Secretario Académico

Alejandro Paladini

Prof. titular de Química Biológica, Director del Departamento de Química Biológica

Samuel Lamdan

Prof. titular de Química Orgánica, Director del Departamento de Química Orgánica, Director de la Carrera de Industrias B^o químico-Farmacéuticas

Elda Fraile

Prof. Asoc. de Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

- Universidad Nacional de La Plata (Facultad de Ciencias Exactas):

Héctor Fasano

Decano

Juan Poggio

Profesor

Antonio Balatti

Director del Centro de Investigación y Desarrollo en Fermentaciones Industriales

- Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología:

Mario Copello

Interventor

- Laboratorios Bagó S.A.:

Mario Los

Sub-Director de Investigación y Desarrollo

Juan C. Repetto

Gerente de Planta

Santiago Reil

Gerente de Procesos Químicos

- Laboratorios Lepetit :

Oscar Vignart

Gerente de Planta

Abel Santos

Director Técnico

- * Por razones circunstanciales no han podido entrevistarse funcionarios de los Ministerios de Planeamiento, Industria y Salud Pública, INTI, etc. razón por la cual han quedado incompletos en este caso los aspectos de política de investigación que podrían hacer recomendable la instalación del Centro en Argentina, cuestión que será discutida durante la próxima visita de un funcionario de ONUDI.

BOLIVIA

a.- Perfil socioeconómico

Bolivia tiene una población estimada en alrededor de 5,600,000 habitantes con una densidad de 4.7 habitantes por km².

Tiene importantes y variados recursos naturales. Una de las principales fuentes de riqueza está constituida por la plata, extraída a partir de minerales ricos. Además, se extraen actualmente a partir de sus minerales, diversos metales como tungsteno, antimonio, cobre, plomo y zinc.

La mayor parte de ellos se extraen en el oeste del país mientras que en las regiones del este y del norte existen importantes reservas de oro y estaño.

Bolivia es conocida fundamentalmente como exportador de minerales. La agricultura es el sector más importante en la ocupación de mano de obra ya que involucra al 49% de los trabajadores.

El ingreso bruto por habitante es uno de los más bajos de entre los países en desarrollo, ya que oscila en los U\$S 510.

La agricultura consiste principalmente en unidades de pequeña escala en cultivos de cereales, papas y porotos.

Recientemente se ha incrementado la producción y exportación de productos derivados del petróleo, incluyendo gas natural.

b.- Perfil de la industria farmacéutica

No existen en Bolivia plantas farmacéuticas de producción básica. Los establecimientos involucrados en la industria farmacéutica suman 23, algunos de los cuales son delegaciones de laboratorios transnacionales importantes (Bayer, Roche, Schering). Los 19 de mayor importancia ocupan a más de 800 empleados. Dos son los laboratorios nacionales de mayor relevancia (INTI y ALFA), pero en general, pocos son los que formulan ya que la mayoría son fraccionadores.

El primero de ellos, visitado por los miembros de la misión, muestra un loable nivel tecnológico.

Según estadísticas del año 1981 la producción farmacéutica corresponde a la industria nacional (27%) y a la industria de importación (73%).

El Departamento de Farmacología del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública que tiene identificadas alrededor de 1,000 enfermedades, se ha empeñado en cubrir la terapéutica de las 150 de mayor morbilidad (las cuatro de mayor incidencia son: complicaciones del parto, diarreas, complicaciones ginecológicas y tuberculosis). Se estudia la posibilidad de satisfacer el 80 - 85% de las necesidades.

Sobre un total de 5,500,000 habitantes, 1,500,000 tienen cobertura social y el resto es asistido por el Ministerio de Previsión Social y Salud Pública. Los antibióticos más utilizados son ampicilina (se estima 2,909,700 cápsulas por año); cloramfenicol, gentamicina y cefalosporina.

El Ministerio de Previsión Social y Salud Pública tiene prevista la elaboración de un completo Formulario Terapéutico Nacional, que incluye instrucciones acerca del uso de los medicamentos.

Es un listado básico que comprende 256 medicamentos y cubre el 99% de morbilidad.

Sería conveniente que a través de organismos internacionales se lograra proveer a los organismos oficiales de toda la información acerca de los precios internacionales de materias primas, así como de los mecanismos de provisión de las mismas a precios razonables ya que actualmente están muy por encima de los precios internacionales.

No existen en Bolivia compañías que produzcan maquinaria ni equipos para la industria farmacéutica.

c.- Perfil biotecnológico

De lo anterior se deduce que el desarrollo biotecnológico en Bolivia está muy alejado del de otros países.

De los recursos naturales para el desarrollo de biotecnologías, específicamente en la producción de antibióticos, Bolivia puede proveer materias como: agua de maceración de maíz, sebo líquido, aceite de soya, aceite de maíz, azúcar, harina de soya, harina de algodón, harina de maíz, melazas, isopropanol, metanol, etanol, butano, carbonato de calcio.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

El CEPIC concentra a los pocos investigadores de la Universidad. No existen programas de enseñanza en el área de biotecnología.

Existe el propósito de realizar un curso de antibióticos que se iniciaría a fines de 1982 organizado por el Instituto de Investigaciones Farmacológicas que depende de la Universidad y que cuenta con el apoyo del Ministerio de Salud Pública.

e.- Legislación de patentes

a) Ley aplicable: Ley de privilegios industriales, 12 de diciembre de 1916; Decreto Supremo N° 9364, 27 de agosto 1970; Decreto Supremo 9673, 19 de abril de 1971.

b) Patentabilidad: No son patentables, en virtud de las regulaciones citadas en el punto anterior, los productos y composiciones químicos, farmacéuticos, terapéuticos, dietéticos y biológicos destinados a fines medicinales.

Con relación a los procedimientos de fabricación relativos a los productos referidos, el D.S. 9364 dispuso su no patentabilidad en principio, salvo que se acredite su "originalidad" y "novedad" mediante la presentación de un certificado que acredite el otorgamiento de una patente extranjera. En estos supuestos, no se efectúa examen de fondo para conceder la patente, salvo que se trate de solicitudes nacionales o de países de menor desarrollo, en cuyo caso la solicitud es examinada por una comisión de peritos.

No son patentables el simple uso o aprovechamiento de sustancias o fuerzas naturales.

- c) Duración: Las patentes pueden pedirse por cinco, diez y hasta por quince años, contados desde la fecha de la concesión.
- d) Importación: La patente obtenida para un nuevo procedimiento farmacéutico no conferiría el derecho al titular para excluir la importación por parte de terceros del producto fabricado con el procedimiento patentado*.
- e) Obligación de la explotación: La patente caduca si no se prueba haberla puesto en explotación industrial dentro de un plazo de dos años, prorrogable hasta por dos años más, contados desde la fecha de la concesión, salvo que se demuestre haber estado en imposibilidad de efectuar la explotación por causas ajenas a la voluntad del titular.
- f) Proyectos de reforma: Conviene notar que, como consecuencia de la aprobación por la Comisión del Acuerdo de Cartagena de la Decisión 85 (Reglamento sobre propiedad industrial) se habría elaborado* un proyecto de ley para incorporar la referida Decisión al derecho boliviano. De acuerdo con la Decisión 85, no son patentables los productos farmacéuticos, pero cada país puede extender la no patentabilidad a otras invenciones.

* Información suministrada por el Departamento de Propiedad Industrial (Dirección General de Normas y Tecnología del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo).

f.- Visitas y reuniones

- Academia Nacional de Ciencias:

(Dirección de Ciencias y Tecnología, Ministerio de Planeamiento y Coordinación)

José G. Campos Merino

Alberto Requena

(Departamento de Farmacología. Ministerio de Previsión Social y Salud Pública)

Jorge Sainz Saavedra

(Dirección General de Normas y Tecnología, Ministerio de Industria, Comercio y Turismo)

Rosario Aguilera

Roberto Espinoza Garnica

- Ministerio de Planeamiento y Coordinación:

Moisés Arteaga Cabrera

Sub-secretario de coordinación inter-ministerial

- Droguería INTI

Dieter Shilling K.

Gerente General

BRASIL

a.- Perfil socioeconómico

Brasil tiene una población que oscila en los 120,000,000 de habitantes concentrada principalmente en la región sud-este de su territorio. Esta característica puede aclarar el distinto grado de desarrollo y de la economía de las distintas áreas geográficas. El ingreso bruto "per cápita" es del orden de los U\$S 1,570.

El país es rico en reservas minerales (hierro, aluminio, zinc, manganeso, níquel, plomo, plata, oro) de las cuales se está incrementando la explotación de acuerdo a las prioridades dadas por el gobierno según sus programas de investigación. Existe un creciente esfuerzo por utilizar el potencial hidroeléctrico de varios ríos del país. Otro importante programa está orientado hacia la disminución del consumo de gasolina, substituyendo ésta con etanol obtenido por fermentación. El objetivo es producir para 1985, 10.5 billones de litros de etanol que equivaldrán a alrededor del 30% del combustible líquido utilizado.

También los recursos agrícolas del Brasil son amplios y el gobierno está promoviendo el aumento de la producción en esta área.

Los productos agrícolas más importantes son: café, algodón, arroz, maíz, cacao, caña de azúcar, tabaco, poroto de soja, naranjas, ananás, bananas, nueces. Los bosques cubren un área de 2,172,000 km² y constituyen otra fuente de riquezas (celulosa, madera, aceite, etc.).

La industrialización ha alcanzado buenos niveles en el procesamiento de alimentos, acero, fabricación de automóviles, tejidos, cementos y refinerías de aceite.

b.- Perfil de la industria farmacéutica

Operan en Brasil 489 laboratorios farmacéuticos con un total de ventas de 1,476 millones de dólares que darían como promedio un consumo de 12.7 U\$S por habitante. Existe también una importante producción de drogas a granel.

La producción de antibióticos (con excepción de la eritromicina) está en manos principalmente de compañías transnacionales. Las plantas de fermentación existentes pertenecen a las siguientes compañías: Cibran (eritromicina y gentamicina), Fontoura Wyeth (estreptomicina y penicilinas), Essex (Shering) (gentamicina), Squibb (penicilina y nistatina), Cyanamid (tetraciclina, clortetraciclina y demetilcloro tetraciclina), Pfizer (tetraciclina y oxitetraciclina), Quimasa (tetraciclina).

Algunas de estas compañías producen también penicilinas semi-sintéticas y existen otras que sólo producen antibióticos semi-sintéticos (Beecham, Bayer, Lorenzini, Sintequim, Sintebras). A pesar del buen nivel de producción de antibióticos existe una gran cantidad que se importan. (Alrededor de 1,500 toneladas en 1981 por un valor cercano a los 43 millones de dólares).

Es intención del CEME (Central de Medicamentos) implementar un mecanismo de información de medicamentos que cubra todas las líneas de la terapéutica moderna.

c.- Perfil biotecnológico

La existencia de un cierto número de industrias especializadas en la producción de antibióticos es un índice de la eficiente competencia en el área de la biotecnología. No obstante, es necesario aclarar que prácticamente todas las industrias utilizan fundamentalmente

el "know-how" (cepas, metodología, etc.) generado en laboratorios extranjeros.

Como consecuencia de ello a un buen perfil de las plantas de fermentación corresponde una baja experiencia en investigación y desarrollo de la microbiología industrial orientada hacia la producción de antibióticos.

El desarrollo tecnológico realizado localmente, en líneas generales se circunscribe a la adaptación de la tecnología a las condiciones locales (materias primas, equipamiento, etc.).

Dos compañías brasileñas están ampliamente involucradas en los procesos de fermentación de productos farmacéuticos: Cibrán y Biobras.

Cibrán (Compañía Brasileña de Antibióticos), está localizada en el área de Río de Janeiro. Es, desde hace cuatro años, una empresa nacional financiada por inversores privados, gobierno y con una participación accionaria del 40 - 50% de Laboratorio Abbott. En 1976 comenzó la construcción de la planta para la producción de antibióticos por fermentación y semi-síntesis. Las operaciones en el área química se iniciaron en 1978 y en el área de fermentación en 1981. Esta tiene una capacidad de 1,000 m³ totales donde actualmente se produce eritromicina. Cibrán es el único productor de este antibiótico en Brasil. Se está comenzando la producción de gentamicina y existe entre los planes la producción de otros antibióticos como la rifampicina.

El departamento químico produce 6 APA, ampicilinas, amoxicilina y cefalexina. Los laboratorios de microbiología, de control y desarrollo de procesos están muy bien equipados y son dirigidos por un grupo competente de profesionales (15 - 20). La mayor parte del equipo industrial fue adquirido en el país.

Biobras, localizado en Montes Claros, es una compañía de capital privado que se inició en 1975 produciendo una serie de enzimas de origen vegetal (bromelina, papaína) y de origen animal (pancreatina, tripsina, pepsina), usadas principalmente por la industria alimentaria. Produce y distribuye directamente como producto final: renina. Biobras y Eli Lilly han establecido una nueva compañía (Biofar) con el objeto de producir en una amplia planta, insulina a partir de glándulas animales.

Para adquirir conocimientos tecnológicos en el campo de la fermentación, Biobras ha instalado en 1978 una planta piloto de fermentación con el programa inicial de producir amilasa para la hidrólisis del almidón de tapioca para complementar el proyecto de alcohol patrocinado por el gobierno.

La actividad en el campo de la fermentación es llevada a cabo por Bioferm, una compañía con capital de Biobras y Finep (Financiadora de Estudios y Proyectos), que es una entidad estatal.

Actualmente el programa está centrado en el aislamiento y mutación de cepas para la producción de celulasa, amilasa y amiloglucosidasa, con un plan que abarca también la fermentación láctica. Esta equipado con una planta piloto que incluye 3 fermentadores de 1,000 litros y uno de 10,000 litros. Existe un muy buen conocimiento microbiológico y laboratorios de control de calidad y un grupo de 32 personas involucradas en los programas de fermentación, siete de los cuales son profesionales.

El perfil descrito de estas dos compañías representa un ejemplo del desarrollo de la biotecnología industrial en el país en campos (enzimático, antibióticos) fuera de la fermentación alcohólica, la cual es el principal objetivo de investigación en Brasil.

Para diversificar la industria de la fermentación, el país necesita de un estímulo en la educación y en la investigación, las cuales hasta ahora, están principalmente orientadas hacia la fermentación alcohólica.

En Brasil existe una serie de compañías que producen equipos y maquinaria para la industria química, farmacéutica y de fermentación que incluyen filtros rotativos, centrífugas, reactores vidriados, atomizadores, etc. La posibilidad de producción es verdaderamente flexible y los reactores de acero inoxidable y autoclaves pueden ser contruídos según diseño. Hay también una tendencia a tener un taller en las industrias para la producción y adaptación de equipos.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

Existen en Brasil varias Universidades y Centros de Educación Superior con programas en microbiología, bioquímica, bioingeniería y otras disciplinas relacionadas al campo de la biotecnología. Las más importantes Universidades y Centros de Estudios Superiores son los siguientes:

- Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco.
Recife, Pernambuco
- Projeto Cancaia - Universidade Federal Ceará.
Fortaleza, Ceará
- Depto. de Microbiología, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Depto. de Bioquímica, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Universidade Federal de Viçosa, Depto. de Genética/Biología.
- Depto. de Biología Molecular, Universidade de Brasilia, D.F.
- Universidade de São Paulo:
 - (a) Instituto de Química - Depto. de Bioquímica
 - (b) Escola de Medicina

- Escola Politécnica de Sao Paulo
- Escola de Engenharia Mauá, São Paulo
- Depto. de Genética, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiróz Piracicaba
- Depto. de Bioquímica, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiróz, Piracicaba
- Depto. de Microbiología Industrial, Universidade Federal do Rio de Janeiro (Moritz)
- Depto. de Bioquímica, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (Moritz)
- Fundação de Tecnología Industrial e Instituto Nacional de Tecnología - STI/Rio y Lorena
- Depto. de Bioquímica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná

Otros institutos de investigación que están trabajando en el área de la biotecnología y que están dentro del ámbito público son:

- Fundação de Tecnología Industrial / Instituto Nacional de Tecnología - STI - Rio de Janeiro y Lorena
- Instituto Paulista de Tecnología - IPT, São Paulo, SP.
- Instituto Ezequiel Dias - Belo Horizonte, MG.
- Centro de Tecnología - CETEC - Belo Horizonte, MG.
- Centro de Tecnología - CEPED - Salvador, Bahia

En lo referente a los programas de investigación y facilidades en las instituciones públicas, la misión ha tenido la posibilidad de visitar sólo un limitado número de laboratorios. En San Pablo, el IMT (Instituto Mauá de Tecnología) tiene un grupo de alrededor de 10 personas (5 PhD) trabajando en el campo de la ingeniería bioquímica con una buena experiencia en fermentación desde la escala de laboratorio hasta la escala piloto con fermentadores de 2; 30 y 3,000 litros. Sus programas están orientados a la producción de amilasa, alcohol

a partir de almidón y producción de celulosa de la caña de azúcar para la fermentación alcohólica.

Existe experiencia en el diseño de equipos, en los estudios sobre esterilización, transferencia de oxígeno, agitación, aireación, reología, etc.

El IPT (Instituto de Pesquisas Tecnológicas) es un instituto perteneciente al estado de San Pablo. El Departamento de Biotecnología tiene 21 personas de las cuales siete PhD. El equipamiento básico está constituido por fermentadores New Brunswick de 5 litros, digestores para fermentación anaeróbica, agitadores de laboratorio, etc.

Se desarrollan aquí investigaciones básicas, financiadas por el gobierno e investigaciones aplicadas sostenidas por la industria.

Sus programas principales están centrados en el campo de la fermentación alcohólica, la hidrólisis enzimática de bagazo y fermentación láctica semi-continua.

Este grupo trabaja en estrecha colaboración con el Departamento de Ingeniería Bioquímica del Instituto Politécnico de la Universidad de San Pablo.

La actividad investigativa en este departamento del Instituto Politécnico es dirigida por un profesor y un asistente y ejecutada por un grupo de estudiantes de los últimos años de la carrera.

El Departamento está equipado con una serie de fermentadores, agitadores de laboratorio y una planta piloto de acero inoxidable totalmente instrumentada de 400 litros con un prefermentador de 50 litros.

El principal proyecto de investigación actual es el de la fermentación alcohólica partiendo de harina de mandioca utilizando amiloglucosidasa como enzima.

En Rio de Janeiro, la Fundacao de Tecnologia Industrial tiene un programa de expansión de un Centro ya existente en Lorena. En este lugar existen actualmente algunas unidades semi-industriales por ejemplo, para hidrólisis ácida de madera, para la producción de alcohol a partir de harina de mandioca (aproximadamente 5,000 litros/día), incluyendo la hidrólisis enzimática, la fermentación y la destilación.

En Lorena existe también una unidad química donde se ha desarrollado un proceso industrial para la producción de ácido p-hidroxibenzoico. Este lugar ha sido seleccionado por el gobierno como un área de desarrollo biotecnológico con la idea de extenderlo también al campo de la fermentación. Puede considerarse que actualmente el trabajo del Centro está orientado a la fermentación alcohólica y a sus problemas relacionados.

La carencia de microbiólogos y genetistas es aparentemente un problema común en los diversos laboratorios de biotecnología visitados por la misión.

El gobierno es conciente de la importancia de la investigación y el desarrollo para la formación de especialistas generadores de nuevas tecnologías que puedan interesar a grupos de inversores.

Como ejemplo se puede citar la planta multipropósito de síntesis que se está estudiando con la colaboración de UNIDO.

e.- Legislación de patentes

- a) Ley aplicable: Ley N° 5772, del 21 de diciembre de 1971, que establece el Código de Propiedad Industrial.
- b) Patentabilidad: la legislación brasileña excluye la patentabilidad tanto de los productos como de los procedimientos farmacéuticos y alimenticios.
También son impatentables las substancias, materias o productos obtenidos por medios o procesos químicos (si bien estos últimos son patentables) y los usos o empleos relacionados con descubrimientos de variedades o especies de microorganismos, para un fin determinado.

De lo expuesto resulta que tanto en el campo farmacéutico como en el de uso de la biotecnología, el derecho brasileño es restrictivo acerca de la posibilidad de obtener protección patentaria.

f.- Visitas y reuniones

- Oficina UNDP - Brasilia
Luis Soto Kreps , Alain Denis

- Lourival Carmo Monaco - STI - Brasilia
Edmundo Machado Netto - CEME - Brasilia
Orlando Ribeiro Goncalves - Min. Salud- Brasilia

- Biobras - Marcos Luis dos Mares Guia - Director
Josef Erns Thiemann - Director (Bioferm)

- IMT (Instituto Mauá de Tecnología) São Paulo
Paulo Affonso Doin

- IPT (Instituto de Pesquisas Tecnológicas) - Sao Paulo
Rafael Almudi Villen (Agrupamento de Biotecnología)
Celso Lellis Bueno Netto (Desenvolvimento de Projetos)

- Instituto Politécnico, Departamento de Ingeniería
Bioquímica y Alimentos ; Prof. Borzani

- FTI - (Fundação de Tecnologia Industrial) - Lorena
Waldimir Pirro e Longo (Director)
Delson de Valois Santos (Superintendente)
Arnaldo Neves Roseira

- CIBRAN, Compañía Brasileña de Antibióticos
Fernando Affonso de Ouro Preto

COLOMBIA

a.- Perfil socioeconómico

La población de Colombia se estima en alrededor de 27,000,000 de habitantes de los cuales el 70%, casi la totalidad de la población urbana, se concentra en la región andina, que incluye la parte montañosa y la costa que representa casi el 41% de la superficie total y es donde se encuentran situadas las principales ciudades.

En los últimos años se ha transformado considerablemente la estructura económica de Colombia y el país está avanzando en la transición de una economía predominantemente rural y agrícola, a una economía urbana e industrial, más interdependiente con la economía mundial.

Las prioridades del gobierno son: 1) Agricultura, 2) Nutrición, 3) Planeamiento del desarrollo de zonas urbanas, 4) Expansión de la exportación, 5) Desarrollo industrial.

El café mantiene el primer lugar entre los productos de exportación colombianos, aunque su contribución al total de las exportaciones ha disminuído con el proceso de diversificación de exportaciones ocurrido dentro y fuera del sector agrícola. No obstante, el 41.5% de las divisas de exportación provienen del café.

La agricultura emplea el 33.2% de la fuerza de trabajo, se abastece a sí misma en sus necesidades de petróleo. Es el país de mayor producción de esmeraldas y tiene uno de los más ricos depósitos de níquel.

Además, es el único país de América Latina productor de platino, uno de los más importantes productores de oro y tiene las mayores reservas de carbón de la región. Asimismo, se destacan el cobre, plomo, mercurio, manganeso, azufre, hierro, piedra caliza, yeso,

arena y arcilla como otros recursos mineros.

La estructura de la industria manufacturera, principalmente privada, está orientada hacia la producción de bienes de consumo tales como alimentos procesados, textiles, calzado y vestido, lo cual contribuye a más del 50% de la producción manufacturera y de empleo.

El ingreso anual "per cápita" es de U\$S 850.

b.- Perfil de la industria farmacéutica

Colombia posee una industria farmacéutica muy desarrollada contando en la actualidad con más de 300 establecimientos de los cuales 124, los más importantes, ocupan cerca de 11,000 empleados. La mayoría son filiales de laboratorios transnacionales. El precio de los medicamentos está controlado. El área de producción veterinaria está muy bien representada por VECOL (Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.) que es una Sociedad Anónima de Economía Mixta cuyo objeto es producir compuestos biológicos y especialidades químico - farmacéuticas para la prevención y tratamiento de enfermedades animales. Ha desarrollado una completa línea veterinaria que incluye más de 50 productos que son vendidos en el país y en el exterior. La empresa cuenta con personal técnico y operario altamente calificado y con modernos equipos. El equipo técnico de VECOL estudia constantemente las características de los brotes de las enfermedades que se detectan en el país a fin de obtener vacunas y formulaciones químicas de alta efectividad. Para un futuro próximo se prevee también el asesoramiento agronómico. Las campañas sanitarias oficiales utilizan las vacunas de este laboratorio: fiebre aftosa, brucelosis, encefalomiелitis equina, New Castle, Marek, rabia y peste porcina.

La producción de vacuna antiaftosa alcanza a 30 millones de dosis por año de las cuales 1.3 millones se exporta (1.2 a Venezuela y 0.1 a Ecuador).

La tecnología es de Wellcome que asistió a la empresa hasta hace dos años y está fundamentada en el cultivo celular.

Los programas de producción son amplios ya que se producen vacunas para encefalomiелitis equina y brucelosis para exportación y se prevee la producción de antígeno de leptospirosis.

La participación financiera de la empresa es la siguiente:

60% del Ministerio de Agricultura, 20% de la Caja de Crédito Agrario y 20% de las asociaciones gremiales.

El IIT (Instituto de Investigaciones Tecnológicas) que es un organismo del estado financiado con el apoyo de las cámaras industriales, llevó a cabo un estudio en el año 1977 con el objeto de analizar la posibilidad de instalar una planta de antibióticos para la producción de penicilina, penicilinas semi-sintéticas, tetraciclina y eritromicina, que cubriera las necesidades de los países del Pacto Andino. Como conclusión se recomendaba en dicho informe sólo la producción de las penicilinas semi-sintéticas, pero en definitiva el proyecto quedó en suspenso. El informe archivado en VECOL contiene un amplio estudio de mercado, posibilidades y localización.

c.- Perfil biotecnológico

A las ya mencionadas tecnologías de producción en manos de la industria privada, se agregarías que tiene el Instituto Nacional de Salud para la producción de biológicos de uso humano por lo que existe un conocimiento claro de las tecnologías para la manipulación de virus y los cultivos sumergidos de fermentación.

Existen recursos humanos formados en Centros extranjeros con buenos antecedentes pero que están dispersos y según la información obtenida podrían reclutarse.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

Existen en el país varios Centros de educación superior, entre ellos la Universidad Nacional, la Universidad Javeriana, la Universidad de los Andes y la Universidad Jorge Tadeo Lozano en Bogotá; la Universidad de Antioquia en Medellín, la Universidad del Valle en Cali, la Universidad Industrial de Santander en Bucaramanga y la Universidad de Cartagena, que desarrolla programas referentes a Microbiología Industrial y Química Farmacéutica, con disciplinas relativas a tecnologías de fermentación.

Como Centro de investigación, funciona el Instituto de Normas Técnicas (ICONTEC) de carácter privado, pero con apoyo gubernamental.

e.- Legislación de patentes

a) Ley aplicable: Decisión 85 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena (1974). En lo no regulado por esta Decisión, rige el Decreto Ley N° 410, del 27 de marzo de 1971 (Código de Comercio). La Decisión 85 fue aprobada en 1978.

b) Patentabilidad: No son patentables los productos farmacéuticos, pero si los procedimientos de obtención de aquellos, siempre que se demuestre que se están explotando en Colombia. También quedan fuera de lo patentable los métodos de diagnóstico y las variedades vegetales o animales y los procedimientos esencialmente biológicos para su obtención.

No están excluidos, sin embargo, de la patentabilidad los procedimientos microbiológicos y los productos obtenidos con tales

procedimientos*.

- c) Duración: Las patentes se conceden inicialmente por cinco años, extensibles por cinco años más si la patente es adecuadamente explotada.
- d) Importación: Las patentes de invención no confieren el derecho exclusivo de importar el producto patentado ni el fabricado por el procedimiento patentado.
- e) Obligación de explotación: El titular de la patente está obligado a comunicar dentro de los tres años de concedida el comienzo de la explotación de la invención. Vencido el término indicado, si la invención no ha sido explotada, la explotación se ha suspendido por más de un año, ella no satisface en cantidad, calidad o precio la demanda, o el titular no ha concedido licencias contractuales en condiciones razonables, cualquier persona puede obtener una licencia obligatoria. Vencido el quinto año desde la concesión, puede obtenerse una licencia obligatoria sin necesidad de comprobar la ocurrencia de alguna de las causales referidas.
- f) Licencias de pleno derecho: Debe tenerse en cuenta que, de acuerdo con la Decisión 85, las patentes que interesen a la salud pública (o al desarrollo económico) pueden someterse a licencia obligatoria en cualquier momento, e independientemente del grado de explotación que reciba la patente en cuestión.

* Ver Memorandum del Superintendente de la Industria y Comercio del 16/10/79, citado en OMPI, Situación de la Propiedad Industrial en los Países de América Latina. Ginebra, 1981, p. 134.

f.- Visitas y reuniones

- Reunión Instituto Nacional de Salud:

Ministerio de Salud:

Eduardo Solano - Director Investigaciones Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud:

Guillermo Aparicio - Director Laboratorio Nacional de Salud

Alfredo Afanador - Jefe Sección Productos Biológicos

Leonardo Bolivar - Jefe Sección Análisis

Libia de Roza - Jefe Grupo de Envases y Empaques

Vecol:

Raúl Londoño - Gerente General

Luis Guillermo Parra - Director Científico

Henry García - Gerente de Mercadeo

Guillermo Gómez - Asistente de Gerencia

Hernando Duque - Director Control de Calidad

Specia:

Jaime Gutiérrez - Gerente Servicios de Mercadeo

Alberto Hernandez - Jefe de Producción

Lepetit :

Armando Diaz Granados - Director Médico

Undra:

Fernando Marulanda - Gerente de Marketing

David L. Thorpe - Director de Planta

Erix Bozon - Director Médico

Bayer:

Charles Frison - Gerente

Jorge Guzmán - Director Científico - Gerente de Mercadeo

Química Schering Colombiana S.A.:

Jaime Gaviria - Director Científico

Afidro:

Raúl Gómez - Presidente Ejecutivo

- Vecol (Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.)
- Laboratorios Schering S.A. (Undra)
- Instituto Nacional de Salud

CHILE

a.- Peril socioeconómico

Chile tiene una población de más de 11,000,000 de habitantes con una gran densidad en el triángulo comprendido entre Valparaíso, Santiago y Concepción, donde está concentrada la actividad industrial.

Los depósitos de minerales en el área norteña constituyen la principal fuente de riqueza. Chile es el quinto productor de cobre del mundo. Posee también minas de hierro, carbón, nitratos, piedra caliza y en menor proporción azufre, sales de potasio, bórax, manganeso, plata y oro.

El país importa alrededor de las dos terceras partes de sus necesidades totales de petróleo. Es constante el incremento de investigación y explotación de petróleo y gas natural en el extremo más meridional del territorio.

La empresa Lota, al sur de Concepción, provee una parte importante del consumo nacional. Los recursos hídricos de los Andes son explotados para la obtención de energía eléctrica y para irrigación. Otra importante fuente la constituye la selva, que figura entre las más importantes de Sud América (20 millones de hectáreas de selva natural renovable y 600,000 de plantaciones).

La larga costa marítima provee gran cantidad de pescado. Chile ocupa el segundo lugar en América Latina como productor después de Perú.

Las actividades agrícolas involucran a cerca del 19.4% de la población activa y los principales cultivos son trigo, papas, avena, cebada, arroz, porotos y otros cereales, frutas y vegetales.

Entre los productos de alta calidad producidos figura el vino.

La industria emplea alrededor del 23% de la población activa y representa cerca del 20.5% del producto bruto interno. Las más importantes empresas industriales son plantas de acero integradas, refinerías de petróleo, fundición y refinerías de cobre, plantas de montaje de automóviles, madera prensada.

Los principales productos de manufactura son metalúrgicos, químicos, textiles, vestimenta, etc.

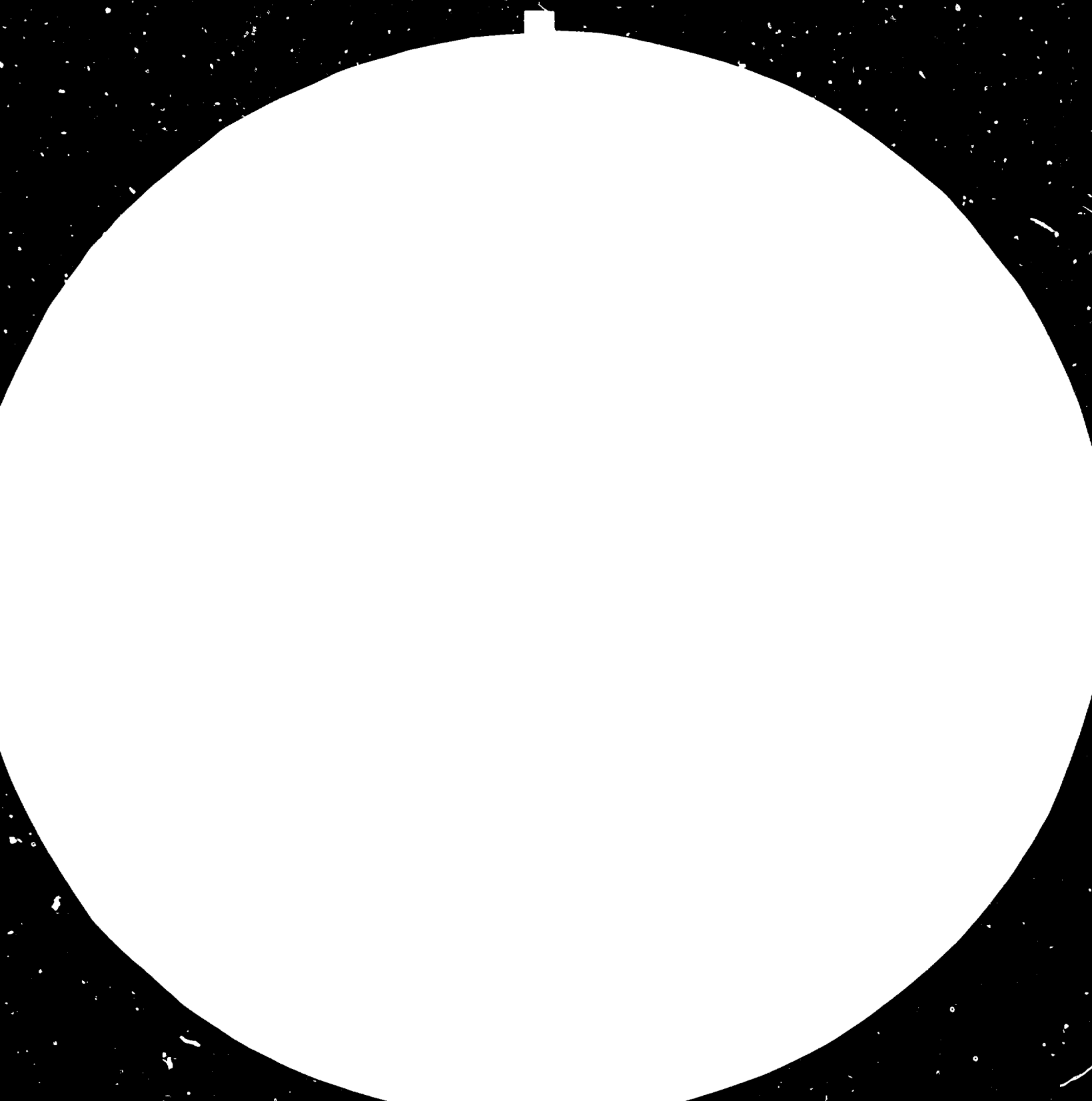
El ingreso bruto "per cápita" es de U\$S 1,351.

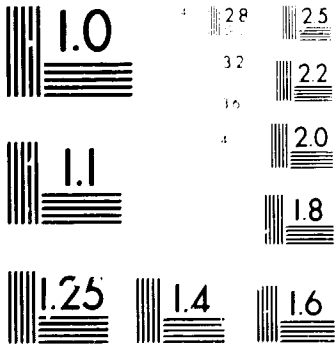
b.- Perfil de la industria farmacéutica

Hay en Chile alrededor de 50 laboratorios que emplean a 6,000 personas para formulación y/o fraccionamiento de una gran variedad de productos farmacéuticos. Aproximadamente el 50% de esos laboratorios pertenecen a compañías transnacionales. Los laboratorios nacionales pertenecen al sector privado con la excepción de "Laboratorio Chile" el cual está constituido por una mezcla de capitales privados y público. Este laboratorio es muy importante en el mercado de las formulaciones que contienen antibióticos.

El mercado farmacéutico es del orden de los 200 millones de dólares (alrededor de U\$S 17.8 por habitante), 80% del cual lo constituye el sector privado.

84.03.21
AD. 85.03





MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
 NATIONAL BUREAU OF STANDARDS-
 STANDARD REFERENCE MATERIAL 1963-A
 ANGLE COPY TEST CHART 100-25

No existen en Chile plantas ni de síntesis ni de fermentación, para la producción básica de antibióticos u otras drogas.

Sólo el Instituto de Salud Pública de Chile (ex "Instituto Bacteriológico de Chile") que depende del Ministerio de Salud, produce varias antitoxinas y vacunas, incluyendo la vacuna anti-pertussis, por fermentación sumergida. Este Instituto posee modernos fermentadores de 800 y 2,000 litros.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen antibióticos representan un 16% del mercado total de drogas.

c.- Perfil biotecnológico

Existen en Chile varias industrias de fermentación para la producción de diversos productos: levaduras para panaderías, vinagre, cerveza, alcohol etílico, vino, etc. Aunque no se haya llegado aún a la escala industrial, la lixiviación de minerales de cobre es otra aplicación de biotecnología de gran importancia para el país. Chile tuvo una planta de producción por fermentación de penicilina G, que fue operada hasta 1973 por el entonces Instituto Bacteriológico. Dicha planta, que fue una de las primeras en América Latina, tenía una capacidad de fermentación de 3,000 kg por año.

La no previsión de desarrollo e investigación y la pequeña capacidad de producción fueron las principales razones de su cierre.

No existen en Chile compañías que fabriquen equipo de proceso rutinariamente. Existen sí varios talleres que lo hacen a pedido y están capacitados para fabricar equipos de acero inoxidable y altas exigencias. Casi todos ellos están ubicados en Santiago y en Valparaíso.

Se ha considerado que 33 compañías están en condiciones de producir equipos de proceso. De ellas 16 pueden fabricar equipo dinámico del tipo filtros rotatorios y 5, equipos dinámicos tal como turbocompresores y centrifugas de bajas revoluciones (menos de 1,000 r.p.m.). El resto trabaja sólo en la línea de equipos estáticos. En cuanto a tamaños, 10 de estos talleres están limitados a equipos de laboratorio y tamaños piloto (menos de 200 litros) y el resto puede fabricar equipos grandes.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

La Escuela de Ingeniería Bioquímica de la Universidad Católica de Valparaíso está específicamente orientada hacia la tecnología de la fermentación y a la biotecnología. Esta Escuela ofrece desde 1970, carreras de seis años para optar al título de Ingeniero Civil Bioquímico. Desde marzo de 1982 se ha instaurado además un curso para optar al "master" en Ingeniería Bioquímica.

La misión ha tenido oportunidad de observar en detalle proyectos llevados a cabo por los estudiantes graduados en la Escuela de Ingeniería Bioquímica, concernientes en la economía y tecnología de plantas de fermentación (penicilina G, 6 APA, aminoácidos, butanol, acetona, ácido cítrico).

La biotecnología y la tecnología de la fermentación son motivo de estudio también en otras Universidades. Por ejemplo, los Departamentos de Ingeniería Química de la Universidad de Chile, de Concepción y de Santiago, el departamento de alimentos de la Facultad de ciencias básicas y farmacéuticas de la Universidad de Chile y algunos otros ofrecen cursos relacionados con la fermentación. La microbiología general es dictada en los Institutos de Biología de la mayor parte de Universidades chilenas.

El nivel de enseñanza e investigación de las ciencias biológicas en general y de la bioquímica y biología molecular en particular, es muy bueno en Chile, especialmente en las Universidades de Chile, Católica de Valparaíso y Concepción.

En lo referente al nivel de investigación en Chile hay actualmente 16 Universidades y 8 Institutos profesionales. En todos estos Institutos se desarrollan actividades de investigación, principalmente en las 8 Universidades más antiguas.

La UCV tiene un plantel de 7 profesores "full-time" y 2 "part-time" asistidos por estudiantes (10 - 15) de los últimos años de la carrera.

Los temas de mayor interés son la transformación de residuos celulósicos en proteínas, estudios de fotosíntesis, técnicas de fermentación continua para la producción de biomasa y alcohol, digestión anaeróbica de efluentes, lixiviación del cobre y tecnología de enzimas.

La Escuela de Ingeniería Bioquímica de la Universidad Católica de Valparaíso trabaja en estrecha colaboración con el Departamento de Microbiología y Genética de la Escuela de Biología de la misma Universidad.

Este departamento tiene algunos proyectos en el campo de la genética clásica, por ejemplo, producción de celulasa. El laboratorio de Ingeniería Genética debido a los escasos recursos económicos tiene dificultades en su desarrollo. Este departamento está conduciendo investigaciones en el campo de los antibióticos; pruebas de productos sintéticos, beta lactamasas así como modificación química de los mismos.

En el área de la virología, están estudiando la clonación de cepas de células eucariotas para la producción de vacunas.

En el laboratorio de microbiología de la Universidad Católica de Santiago, existe un proyecto de investigación en lixiviación en conjunto con el Departamento de Química. Otros estudios están relacionados a proteínas ribosomales, vacuna tifoidea, y resistencia de plásmidos.

Investigaciones en biotecnología se desarrollan también en el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Chile, principalmente orientados a la producción de enzimas y fermentación sobre sustrato sólido.

Fuera del área académica, existe el INTEC (Instituto de Investigaciones Tecnológicas de Chile) que fue fundado hace 14 años por el gobierno y actualmente se autofinancia con programas de apoyo a la industria, minería y agricultura. Tiene un plantel de 120 personas que estudian la factibilidad de estudios y proveen servicio tecnológico a los sectores indicados. Algunos de los usuarios son CODELCO (Corporación del Cobre); CORFO (Corporación de Fomento de la Producción); Fuerzas Armadas e industrias privadas. Se está analizando el estado, posibilidades y campos de aplicación de mayor éxito de la ingeniería genética. El proyecto es promovido por ODEPLAN (Oficina de Planificación Nacional).

Actualmente las áreas de investigación relacionadas a biotecnología son:

- Recuperación de gases de efluentes municipales (proyecto muy adelantado).

- Lixiviación bacteriana de minerales de cobre.
- Fijación de nitrógeno y producción de inoculantes.
- Producción de metano a partir de residuos vegetales y heces animales.
- Producción de alcohol a partir de azúcar de remolacha y uso de cepas resistentes a altos contenidos de alcohol.
- Estudio de levaduras.
- Estudio de la producción de renina.

Los institutos y áreas de investigación arriba mencionados indican que existe en Chile una potencial infraestructura para el desarrollo de la biotecnología.

No obstante, es necesario remarcar que el número de microbiólogos en el país es muy limitado y casi ninguno orientado hacia la industria. Esto ha sido puesto de manifiesto en varias reuniones con los representantes locales.

e.- Legislación de patentes

- a) Ley aplicable: Ley N°958, del 5 de junio de 1931; D.F.L. N° 1/3511, del 3 de junio de 1981.
- b) Patentabilidad: Están excluidos de la patentabilidad las bebidas, alimentos, medicamentos, preparaciones farmacéuticas y preparaciones, reacciones y combinaciones químicas. Sin embargo, son patentables los procedimientos para la fabricación de productos químicos y los métodos de elaboración, extracción y separación de sustancias naturales.

- c) Duración: Las patentes duran por cinco, diez o quince años, a pedido del solicitante, contados desde la fecha en que se ordena expedir el título de patente.

- d) Obligación de explotación: El uso de las invenciones patentadas es facultativo; la ley no prevé sanción alguna para el caso de falta o insuficiente explotación.

f.- Visitas y reuniones

- Universidad Católica de Valparaíso:

Félix E. Lagreze Byrt

Pro-rector

Escuela de Ingeniería Bioquímica:

Fernando Acevedo Bonzi

Decano

Departamento de Microbiología y Genética:

S. Marshall

J. Robeson

- Universidad de Chile, Departamento de Ingeniería Química:

Donald Kerrigan Skewes

Director

Manuel E. Young Anze

- Reunión en oficina de UNDP:

José Val Vicent

Raúl Cartagena

Hernán Lobos R.

Manuel E. Young

Jorge E. Allende

Eduardo Bustos

María Angélica Moreno

Franco Rossi Valle

Raúl Carrasco Baudrand

Manuel Rodríguez Leiva

Isabel Pérez

Gerente Producción - Laboratorio Chile

En representación del Pdte. Cámara
Ind. Farmac.Sub-director, Instituto de Salud
Pública

Depto. Ing. Química, FCFM U. de Chile

Depto. Bioquímica, Fac. Med. U. Chile

Depto. Biología Celular, Fac. Med.
U. de Chile

Director de Comercialización INTEC

Inst. de Investig. Tecnológicas (INTEC)

Sectorialista, Coop. Internac. ODEPLAN

U. Católica de Santiago, Inst. Ciencias
Biológicas

Gerencia Desarrollo, CORFO

Oscar Agüero
Fernando Acevedo Bonzi

CONICYT
Decano, Fac. de Ing. de la U. Católica
de Valparaíso

- Instituto de Salud Pública:

Hernán Lobos
Eduardo González
Darío Pinto

- CONICYT (Comisión Nacional Científica y Tecnológica):

Manuel Pinochet Sepúlveda
Presidente
Beatriz Castro
Secretaria

- Universidad de Chile, Facultad de Medicina:

Eduardo Bustos
Rector
Jorge Allende
Jorge Mardones
Gustavo Hoocker
Ronny Bocic
Jaime Sapag

- Universidad Católica, Laboratorio de Microbiología:

Manuel Rodríguez

- Instituto de Investigaciones Tecnológicas de Chile (INTEC):

María A. Moreno
J. Sánchez Corvera
Carlos Molina
Fabrizio Bargellini
María E. Torres Montalbetti

ECUADOR

a.- Perfil socioeconómico

De acuerdo a los datos oficiales, Ecuador tiene una población de alrededor de 8,370,000 habitantes, con una densidad de 30.9 por km² y un crecimiento anual de alrededor del 3.4%. Cerca del 49% de la población habita en la sierra y el resto en la zona costera.

El ingreso por habitante es del orden de los US\$ 880.

Cerca de la mitad de la población activa está dedicada a la agricultura. No obstante, la producción total del país esta creciendo considerablemente en los años recientes gracias a los importantes hallazgos de petróleo en la región oriental. La exportación de petróleo representa el 40% de las ventas y el continuo aumento de precios internacionales ha hecho ingresar al país los capitales necesarios para sostener sus programas de industrialización. Desafortunadamente, hasta hace unos pocos años, el país no poseía capacidad de refinación y sus importaciones incluían gran volumen de compras de derivados del petróleo. La refinación que comenzó a funcionar en Esmeraldas está venciendo las naturales dificultades técnicas iniciales.

Ecuador es miembro del Mercado Común Andino. Como parte de los planes regionales para racionalizar el desarrollo industrial en los países miembros, a Ecuador se le ha asignado parte de la industria motriz con plantas para el ensamble de automóviles y vehículos pesados. El plan de desarrollo industrial está orientado hacia industrias basadas en la explotación del petróleo (químicos, petroquímicos y plásticos) y a un buen número de industrias livianas

basadas en recursos naturales del país como tabaco, madera y textiles.

Si bien la agricultura es una de las mayores actividades en el país (50% de los trabajadores), la productividad es más bien baja y solo cuenta con menos de la quinta parte del producto bruto interno.

Los principales productos de la agricultura son bananas, cacao, café y azúcar.

Así, desde el hallazgo de recursos petroleros, el país entró en una rápida expansión económica lo cual ha permitido inversiones para la implementación de la producción industrial y agrícola.

b.- Perfil de la industria farmacéutica

En Ecuador existen alrededor de 100 firmas farmacéuticas, pero sólo 35 son las que poseen laboratorios para formulaciones farmacéuticas.

No existe producción de drogas a granel ni por síntesis ni por fermentación. El mercado farmacéutico total es del orden de los U\$S 96,000,000 (11.9 U\$S por habitante). Los antibióticos y los quimioterápicos representan un muy alto porcentaje (aproximadamente 22%) del mercado farmacéutico total.

Por lo tanto, una gran cantidad de antibióticos a granel se importan. Si bien no existen datos oficiales, la importación de ampicilina en 1981 ha sido evaluada en 6.5 toneladas; la de eritromicina en 1.0 tonelada y la de tetraciclina en 1.5 toneladas.

Actualmente un alto porcentaje del mercado farmacéutico está en manos del sector privado. La seguridad social cubre cerca del 15% de la población (el presupuesto para fármacos en 1982 está cercano a los 300,000,000 de Sucres (6,000,000 de dólares), pero existe un plan para incrementar la cobertura. El Ministerio de Salud ha publicado un "Listado de Medicamentos Básicos" que cubren alrededor de 370 drogas como una guía de los tipos y prioridades en la selección de fármacos usables.

c.- Perfil biotecnológico

Como fue indicado antes, no existen en el país industrias de fermentación para la producción de antibióticos y otras drogas. En el área general de biotecnología puede ser mencionado un proyecto para la producción de biogás en planta piloto, promovido por OLADE (Organismo Latinoamericano de Energía). Hay también producción de vacunas (tuberculina, rabia, aftosa) en el Instituto de Higiene de Guayaquil.

El CONADE (Consejo Nacional de Desarrollo) ha remarcado su interés en la producción de antibióticos en consideración de su importancia en el programa de salud y de los altos costos de importación. Por las mismas razones, gran interés se ha mostrado en el Ministerio de Salud, donde se ha puesto mucho énfasis en sostener la idea de que un Centro Tecnológico para Antibióticos puede ser discutido a nivel de los Ministerios de Salud de los países del Área Andina.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

Existen en el país Universidades de buen nivel educativo y de investigación (Universidad Central de Quito, Universidad Católica

Escuela Politécnica). Aunque el número de investigadores es relativamente bajo (alrededor de 50 en las varias disciplinas de la microbiología industrial). El Instituto de Higiene de Guayaquil, tiene un plantel muy competente en áreas de microbiología, bioquímica y genética. En la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Quito se ha instalado desde hace 8 años un importante Centro de documentación científica que está conectado con varios bancos de datos.

La Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador se ha inaugurado en 1976. Actualmente está construyendo un nuevo edificio para el mejor desarrollo de las tareas de enseñanza e investigación en varias ramas de la ciencia, que incluyen biología y citología molecular, bioquímica y microbiología. En este Centro se están desarrollando programas de investigación aplicada en colaboración con la industria.

En la Escuela Politécnica los proyectos de investigación están orientados hacia la fermentación alcohólica.

e.- Legislación de patentes

- a) Ley aplicable: Decisión 85 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena (1974), Acuerdo 951 del Ministerio de Industria, Comercio e Integración, del 2 de setiembre de 1977. La Decisión 85 fue aprobada por el Ecuador en 1977.
- b) Patentabilidad: No se conceden patentes para los productos farmacéuticos, ni para los procedimientos de elaboración de éstos.

La legislación ecuatoriana no regla de modo expreso el patentamiento o no de procedimientos microbiológicos, pero excluye la

protección de las variedades vegetales o animales y de los procedimientos "esencialmente biológicos" para su obtención. Tampoco son patentables los métodos de diagnóstico.

- c) Duración: Las patentes se conceden inicialmente por cinco años, prorrogables por cinco años más si la patente es adecuadamente explotada.
- d) Importación: Las patentes de invención no confieren el derecho exclusivo de importar el producto patentado ni el fabricado por el procedimiento patentado.
- e) Obligación de explotación: El titular de la patente está obligado a comunicar dentro de los tres años de concedida el comienzo de la explotación del invento. Vencido el término indicado, si la invención no ha sido explotada, la explotación ha sido suspendida por más de un año, ella no satisface en cantidad, calidad o precio de la demanda, o el titular no ha concedido licencias contractuales en condiciones razonables, cualquier persona puede obtener una licencia obligatoria. Vencido el quinto año desde la concesión, puede obtenerse una licencia obligatoria sin necesidad de comprobar la ocurrencia de las causales referidas.

f.- Visitas y reuniones

- Universidad Central de Quito - Facultad de Medicina:
 - Rodrigo Yopez
 - Decano
 - Enrique Chiriboga
 - Director de la Escuela de Medicina
 - Ruperto Escaleras
 - Profesor de Farmacología

- Instituto Ecuatoriano de Seguro Social (IESS):
 - Claudio Cañizares
 - Miguel Vásquez

- Ministerio de Salud Pública:
 - Mauro Rivadeneira
 - Director General
 - Ramiro Echevarria

- Universidad Católica:
 - Hernan Andrade Tobar
 - Rector
 - Laura Arcos Teran
 - Director Departamento de Biología
 - Carlos A. Soria
 - Microbiología

- ONUDI
 - Raúl Peñaherrera
 - Director

- Consejo Nacional de Desarrollo (CONADE):

Berta de Peña

- Laboratorios LIFE:

Fernando P. Andrade

Carlos A. Soria

Ruperto Escaleras

Mario Hinojosa Larco

PERU

a.- Perfil socioeconómico

La población actual del Perú se estima en 17,300,000 habitantes. La población urbana, concentrada en las grandes ciudades de la costa, llega actualmente a 11,500,000 habitantes; mientras que la población rural es de 5,800,000 habitantes.

A pesar de que todo el país se localiza dentro de la zona tropical del sur, la existencia de accidentes y fenómenos geográficos diversos, Cordillera de los Andes, movimiento anticiclónico de masas de aire del Pacífico Sur, corriente peruana, etc. hacen que el territorio peruano sea un complejo geográfico no sólo climático sino también morfológico, geológico, así como ecológico y económico.

La política de reactivación económico-financiera que ha emprendido el gobierno a fin de mejorar la situación económica del país está basada en un conjunto de medidas contenidas en el Programa de Reactivación Selectiva de la Economía, el Programa de Inversión Pública y el Programa de Reestructuración de la Deuda Pública Externa.

En los últimos años se ha visto un sensible aumento del producto bruto interno en los sectores pesquero y minero.

El desarrollo económico del país se ha desenvuelto al ritmo del auge de industrias extractivas como la de caña de azúcar, algodón, guano, salitre, petróleo y caucho aparte de las ya mencionadas minería y pesca.

El ingreso bruto por habitante es de U\$S 740.;

b.- Perfil de la industria farmacéutica

En Perú la producción farmacéutica puede considerarse una industria de formulación.

Los principios activos son importados y también la mayoría de las materias primas utilizadas como excipientes, conservadores, etc.

Sólo algunos de ellos son producidos en el país como por ejemplo almidón, glucosa, gelatina y etanol.

Todos los reactivos usados en análisis y control de calidad son importados.

El valor anual de la consumición peruana de antibióticos (1981) ascendió a la suma de US\$ 31,043,000 de los cuales 8,324,000 corresponden a penicilinas semi-sintéticas. De acuerdo al valor individual, el orden es el siguiente: ampicilina, tetraciclina, penicilina, eritromicina, amoxicilina, dicloxacilina, estreptomina, epicilina, bacampicilina, ciclacilina, hetacilina y oxacilina.

Actualmente opera una planta para la producción de penicilinas semi-sintéticas (ampicilinas y cefalosporinas) y cloramfenicol que se provee de 6 APA y solventes importados. Tiene una capacidad instalada de 60 - 70 toneladas por año y es de capital netamente nacional.

La industria farmacéutica del Perú, si bien es sólo de formulación, tiene un buen nivel científico y técnico.

Actualmente operan 60 plantas farmacéuticas para especialidades de uso humano, 10 plantas farmacéuticas para drogas veterinarias,

y 11 plantas de cosméticos, las cuales ocupan en conjunto alrededor de 17,000 empleados.

Es importante aclarar que todos los laboratorios están localizados en Lima.

Las especialidades medicinales, especialmente los antibióticos por ser de alto costo, no son accesibles a gran parte de la población.

El Centro de Control de Productos Biológicos y Medicamentos dependiente de los Institutos Nacionales de Salud, tiene como función principal el control de medicamentos en lo concerniente fundamentalmente a los análisis de calidad y de inocuidad.

El plantel directivo de este Instituto está constituido por profesionales calificados formados en Alemania. El Centro está organizado como para dar lugar a becarios alumnos y considera entre sus objetivos, el apoyo a la industria.

La organización está distribuida en tres sectores: químico, microbiológico y farmacológico clínico y pre-clínico y en coordinación con la Dirección de Farmacia tiene en sus manos el control de todas las materias que se importan.

El equipamiento del Centro es completo, pero no es utilizado en todo su potencial por falta de presupuesto.

En el Instituto de Zoonosis e Investigación Pecuaria se elaboran vacunas para combatir las principales zoonosis del país como la rabia y la brucelosis (melitensis) así como otras zoonosis humanas y veterinarias.

En 1970, el gobierno con la intención de estimular a la industria farmacéutica, incluyó un proyecto para la implementación de una planta productora de antibióticos, en el plan quinquenal de desarrollo.

Esta planta debería haber comenzado su producción en 1978 pero el proyecto no llegó a materializarse.

Posteriormente se hicieron gestiones para que este proyecto fuera llevado a cabo por los miembros del Grupo Andino, que aún lo tiene como meta, relacionado con el Convenio Hipólito Unanue, (Reunión de Ministros de Salud del Area Andina: REMSAA).

c.- Perfil biotecnológico

Existe en el Instituto de Zoonosis una moderna planta para la elaboración de vacuna antiaftosa instalada según indicaciones del Instituto Panamericano de Zoonosis. Está provista de todo el equipamiento necesario para la fermentación por cultivo sumergido y fue construída con fondos del BID, pero aún no ha sido puesta en marcha.

El Instituto de Investigación Tecnológica Industrial y de Normas Técnicas (ITINTEC) es un organismo público descentralizado del Sector Industria, que tiene por finalidad contribuir al desarrollo tecnológico del país mediante la realización de actividades de investigación tecnológica industrial, normalización técnica, metrología, asesoría en control de calidad, propiedad industrial y transferencia de tecnología.

El principal recurso financiero de las actividades del Instituto

está constituido por el 2% de la Renta Neta de las empresas industriales.

Los proyectos de investigación tecnológica del Instituto comprenden:

- El desarrollo y mejora de productos, y procesos que impliquen innovación tecnológica.
- La utilización racional de materias primas nacionales que permitan promover el desarrollo de grupos industriales, garantizando calidad y competitividad.
- Industrialización de residuos, desechos y similares.
- Diseño de ingeniería y evaluación de su aplicación, así como la aplicación de métodos experimentales y analíticos.

En la actualidad existen algunas plantas de fermentación operando en Perú para la producción de levaduras de panadería, cerveza, vino y vinagres; productos lácteos y glutamato de sodio.

No se producen en el país maquinarias ni equipos para la industria de los antibióticos.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

La mayor parte de los laboratorios de microbiología están relacionados con diagnóstico clínica.

El laboratorio de biotecnología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con sede en el Pabellón de Ciencias Bioquímicas tiene en desarrollo un proyecto de investigación sobre "Mejoramiento Genético de Cepas de Microorganismos, Productores de Antibióticos".

La Universidad Nacional Agraria de La Molina también está comprometida en trabajos de investigación acerca de la producción de vitaminas y aminoácidos.

El Instituto de Investigaciones Agroindustriales tiene en programa trabajos de investigación para la obtención de diversos alcoholes por fermentación.

En la Universidad de Trujillo, en el norte del país, existe un grupo de desarrollo dedicado al estudio de nutrientes para microorganismos utilizados en la fermentación industrial.

Otros Centros de estudio relacionados con el proyecto son la Universidad Cayetano Heredia y la Universidad Nacional Federico Villarreal.

Sin embargo, las actividades de investigación mencionadas que se realizan en el país, se encuentran a un nivel muy incipiente y disponen de insuficiente personal preparado en las disciplinas microbiológicas, requiriéndose una importante reestructuración de éstas, ya que la investigación en Biotecnología e Ingeniería Genética, constituye la base para el desarrollo de la Industria de Fermentación aplicada a la producción farmacéutica.

e.- Legislación de patentes

- a) Ley aplicable: Decisión 85 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena (1974), incorporada al derecho peruano en 1979; D.S.001-71-IC/DS, 25 de enero de 1971.
- b) Patentabilidad: No son patentables los productos farmacéuticos. En cuanto a los procedimientos de obtención de aquellos, la Dirección de Propiedad Industrial ha denegado al parecer su patentamiento, sobre la base del D.S. 001-71-IC/DS, de acuerdo con el cual las invenciones son patentables siempre que: i) contribuyan al desarrollo industrial; ii) sean de interés social y iii) no atenten contra la moral o el orden público. La Decisión 85 determina, asimismo, que no son patentables las invenciones que "afecten al desarrollo del país".

La Decisión 85 no contiene normas especiales en relación con la protección de biotecnologías. Ella excluye expresamente el patentamiento de variedades vegetales y animales y los procedimientos "esencialmente biológicos" para su obtención, así como los métodos de diagnóstico.

- c) Duración: Las patentes se conceden inicialmente por cinco años, prorrogables por igual período si la patente es adecuadamente explotada.
- d) Importación: Las patentes de invención no confieren el derecho exclusivo de importar el producto patentado ni el fabricado con el procedimiento patentado.
- e) Obligación de explotación: El titular de la patente está obligado a comunicar dentro de los tres años de concedida el comienzo de su explotación. Vencido el término indicado, si la invención no ha sido explotada, la explotación ha sido suspendida por más de un año, ella no satisface en cantidad, calidad o precio la demanda, o el titular no ha concedido licencias contractuales bajo condiciones razonables, cualquier persona puede obtener una licencia obligatoria. Vencido el quinto año desde la concesión, puede obtenerse una licencia obligatoria sin necesidad de comprobar la ocurrencia de las causales referidas.

f.- Visitas y reuniones

- Instituto Nacional de Salud:
José M. Huapaya Y.
Director del Centro de Control de Productos Biológicos y Medicamentos.

- Instituto de Zoonosis e Investigación Pecuaria:
César Lora Ortecho
Director.

- Reunión ITINTEC - Universidad Nacional Mayor de San Marcos:
Simón Perez Alva
UNMSM

Javier Verástegui Lazo
INTINTEC

Benjamín Jarufe Zedán
INTINTEC

- Reunión Junta del Acuerdo de Cartagena:
Rodrigo Donoso H.
César Peñaranda Castañeda
Luis Gustavo Florez E.

- Laboratorio SINKUISA:
Gerardo Garrido Pinson
Gerente General

- Laboratorios UNIDOS S.A.:
Rubén Arredondo Z.
Director Técnico

- Universidad Nacional Mayor de San Marcos:

Gastón Pons Muzze

Rector

- Pabellón de Ciencias Bioquímicas (U.N.M.S.M.):

Martha Ortega de Palti

Rosa Caballero de Sánchez

Dolores Bazalar de Valdivia

- Reunión Ministerio de Industria:

Iván Rivera

Vice-Ministro

VENEZUELA

a.- Perfil socioeconómico

La población de Venezuela se estima en aproximadamente 13,500,000 habitantes, de los cuales el 75% reside en el área urbana y el resto en el área rural.

La industria petrolera de gran impulso en los últimos años, provocó un gran salto en el desarrollo del país.

El mayor mercado del petróleo de Venezuela es Estados Unidos, país que también compra hierro, oro, café y cacao.

Mediante la planificación agrícola se ha logrado que Venezuela produzca arroz, maíz, tabaco y azúcar para cubrir sus propias necesidades.

El país produce carne y es muy importante también la explotación de la pesca y la minería.

El gobierno controla todos los aspectos referentes al desarrollo de la industria manufacturera.

Los principales ítems que contribuyen al PBI son agricultura (5.8%), petróleo (9.3%), minería (0.8%), manufactura (19.1%), construcción (6.7%), servicios públicos (2.2%), transportes y comunicaciones (12.3%) comercio (11.9%), servicios (12.7%) y otros (20.2%).

El ingreso bruto "per cápita" es uno de los más altos de América Latina y oscila en los U\$S 2,910.

b.- Perfil de la industria farmacéutica

Ante la ausencia de una manufactura farmoquímica local, la industria farmacéutica venezolana se limita, como en la mayor parte de los países del área, a las operaciones "galénicas". Productos finales elaborados no suelen ser competitivos en el mercado internacional.

La industria farmacéutica de Venezuela, que comprende aproximadamente 80 fabricantes, pueden ser clasificados en tres grupos principales:

- a) Las subsidiarias de total propiedad de grandes manufacturas internacionales, establecidas con capital de Estados Unidos, Suiza, Alemania, Italia, Bélgica y otros países.
- b) Empresas de propiedad parcial de capital extranjero y parcialmente de intereses locales.
- c) Firmas de propiedad venezolana.

Las compañías del grupo (a) reúnen probablemente más del 80% de la capacidad productiva total de la industria.

Las operaciones de estas compañías son muy importantes para el desarrollo de la industria farmacéutica. Ellas poseen grandes y modernas instalaciones y esto juega un rol muy importante en el entrenamiento industrial del personal local.

Los industriales farmacéuticos tienen una asociación (CIFAVE) de la cual 73 productores son miembros.

Los laboratorios están muy bien equipados y pueden realizar todas las operaciones galénicas. Los laboratorios de control poseen en general un amplio y moderno instrumental analítico.

Las autoridades sanitarias locales son muy estrictas y esto puede ser apreciado al observar los detalles de instalación de las distintas áreas de producción y de control de calidad.

La mayoría de las plantas tienen una gran capacidad de producción.

La industria farmacéutica de Venezuela emplea a más de 5,000 personas. Entre el 10 y el 12% es personal altamente calificado.

En general no hay escasez de personal profesional competente en la industria.

Del total de las materias primas usadas, excluyendo materiales de empaque, 90 al 95% en valor son importadas. Materias primas abastecidas localmente son muy pocas y no importantes en términos económicos o farmacéuticos, como son azúcar, alcohol, glicerina, etc.

El mayor cliente en el mercado es el gobierno, a través de sus varias organizaciones, como seguridad social, etc. Esto representa algo así como el 30% del mercado doméstico.

El porcentaje promedio vendido directamente a farmacias y a clínicas privadas es muy bajo, y llega a menos del 7%; el resto es distribuido a través de mayoristas.

La industria farmacéutica venezolana no gasta prácticamente nada en investigación y desarrollo.

Existió un proyecto de la Compañía Venezolana de Antibióticos y Quimioterápicos S.A. (Venaquim) para instalar una planta de fermentación y semi-síntesis, que no llegó a materializarse.

El mismo involucraba dos etapas a saber: primera: producción de antibióticos por síntesis. Se calculó por ejemplo 34,000 kg/año de ampicilina trihidrato. La segunda etapa prevista para 1984 completaría la etapa de fermentación utilizando materias primas locales como almidón de papa, azúcar de caña, agua de maceración de maíz, y otros, teniendo como productos finales tetraciclinas, eritromicinas, productos zootécnicos, etc.

c.- Perfil biotecnológico

Si bien, como ya se ha dicho, los procedimientos provienen en su mayoría del exterior, existen en Venezuela, profesionales con alta capacidad para desarrollar distintos aspectos de la biotecnología.

La situación económica del país permitiría sostener programas de investigación y desarrollo de tecnología. Además, de acuerdo a la información recibida el gobierno tiene la preocupación y la inquietud de instalar un Centro de Investigación y Desarrollo de Fermo-Químicos.

d.- Infraestructura educativa y de investigación

Las universidades cuyos programas incluyen temas de entrenamiento relacionados a Microbiología e Ingeniería Genética, como a otras disciplinas relativas a tecnología de fermentación son:

- Universidad Simón Bolívar: Facultad de Ingeniería, Escuela de Ingeniería Química

- Universidad Central de Venezuela: Facultad de Ciencias; Escuela de Biología y Facultad de Ingeniería: Escuela de Ingeniería Química.

Además de las investigaciones efectuadas en las Universidades, el Centro de Investigación más importante del país es el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Es un organismo del estado venezolano que funciona como Instituto Autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. En él se realiza investigación básica y aplicada en las diversas ramas de las ciencias biológicas, físicas, matemáticas y químicas, así como las médicas, de la ingeniería y las demás tecnologías. También lleva a cabo actividades educativas de post-grado, presta servicios de documentación e información científica y tecnológica y sirve como organismo de consulta del Ejecutivo Nacional y de las instituciones que así lo soliciten.

Es necesario destacar la importancia de la Biblioteca del Instituto que dispone de más de 70,000 volúmenes sobre temas de ciencia y tecnología. Mensualmente recibe alrededor de 4,500 revistas especializadas de todo el mundo y además tiene conexión directa con los principales bancos de datos.

Otro centro de investigación importante está localizado en la Escuela de Biología dependiendo de la Universidad Central de Venezuela.

Está muy bien equipado para el trabajo sobre ingeniería genética (DNA recombinante). En este Centro se elaboró un "Estudio del desarrollo de la industria de Biotecnología de Avanzada en los EE.UU. y sus posibles aplicaciones en Venezuela" que fue presentado oportunamente al CONICIT.

La Fundación Vargas, establecida por CIFAVE, es el cuerpo de investigación y desarrollo de la asociación, y es definida con claridad en el Artículo 4° de su constitución, a saber:

"Estimular estudios de investigación y especialización para el aprovechamiento de nuestra flora, fauna y minería, conducentes al desarrollo de la industria básica nacional productora de materias primas en general, y en especial, para la industria químico-farmacéutica".

La Fundación, dirigida por un médico, ha gastado 2.5 millones de bolívares en sus primeros siete años de actividad. Aproximadamente, el 90% del trabajo de investigación efectuado por la Fundación tiene orientación médico-farmacológica.

e.- Legislación de patentes

- a) Ley aplicable: Ley de Propiedad Industrial, 2 de setiembre de 1955.
- b) Patentabilidad: No son patentables las bebidas, alimentos, preparaciones farmacéuticas, medicinales y químicas. No hay disposición expresa sobre procedimientos empleados por la biotecnología, pero no son patentables "el simple uso o aprovechamiento de sustancias o fuerzas naturales".
- c) Duración: Las patentes se acuerdan por cinco o diez años contados desde la fecha de la concesión.
- d) Importación: Las patentes de procedimiento conceden el derecho al titular, de excluir la importación por terceros del producto fabricado con el procedimiento patentado.

- e) Obligación de explotación: Las patentes caducan si transcurren dos años desde la fecha de concesión sin haberse explotado, o si se interrumpe la explotación por dos años salvo caso fortuito o fuerza mayor.

f.- Visitas y reuniones

- Reunión conjunta con:

Ministerio de Sanidad:

Antonietta Graterol de Bortone

Jefe de la División de Drogas y Cosméticos

Ministerio de Fomento:

Hemilsey Abreu

Jefe de la División de Industrias Químicas y Diversas

Rosanna Lomelli

Adjunto a la División de Industrias Químicas y Diversas

Oficina Central de Coordinación y Planificación de la Presidencia
de la República:

Damelis García Martínez

Dirección General de Cooperación Técnica Internacional

Yameling Benarroch

Cooperación Técnica NN.UU.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel":

María Cristina de Blanco

Presidente

Raúl Cardona

Jefe de la Sección de Asesoría Farmacológica, Dpto. de Farmacología

Luis A. Abel de la Cruz

Adjunto a la Sección de Asesoría Farmacológica, Depto. de Farmacología

Miguel Angel Nuñez N.

Coordinador de Docencia e Investigación

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas:
Francisco Irureta N.
Director Adjunto de Política Científica y Tecnológica

- Universidad Central de Venezuela- Facultad de Ciencias, Escuela de Biología:
Néstor Gonzalez Cadavid

- Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas:
Miguel Layrisse
Presidente
Luis M. Carbonell
Jefe del laboratorio de Micología, Centro de Microbiología
Francisco J. Castillo
Jefe del Laboratorio de Fermentación, Centro de Microbiología
Felipe San Blas
Adjunto al Laboratorio de Micología, Centro de Microbiología
José Espalba
Jefe del Laboratorio de Biología de Virus, Centro de Microbiología
Ramón Lastra
Jefe del Laboratorio de Virus de Plantas, Centro de Microbiología

- Fundación José María Vargas
Rafael Riquez Iribarren
Presidente

- Cámara de la Industria Farmacéutica Venezolana
Arnaldo Sehwert
Director Ejecutivo

- Grupo de Laboratorios Venezolanos de la Cámara de la Industria

Farmacéutica Venezolana:

Rafael Rodríguez Navarro	Productos Ronava, C.A.
José S. Enriquez	Bequim, C.A.
Marta Benaim	Laboratorios Klinos, C.A.
Pedro Cuberos	Farma, S.A.
Eleazar Alvarado	Laboratorios Calox, C.A.
Juan Ibañez	Laboratorios Protón, C.A.
Mario Palenzona	Laboratorio Palenzona, C.A.I.

- Farma S.A.

Arturo Gomez Pina	Director
Antonio Conti	Director Científico
Esteban Konóraki	Director Médico
Aracelys Ortega	Gerente de Farmacotécnia

C A P I T U L O I I I

BOSQUEJO Y EVALUACION DE LA REGION

- VISION GLOBAL DEL MERCADO FARMACEUTICO
- PRODUCCION DE ANTIBIOTICOS
- PERSPECTIVAS BIOTECNOLOGICAS EN EL CAMPO DE LA FERMENTACION Y DE LA INGENIERIA GENETICA
- PATENTES Y APLICACION INDUSTRIAL DE LA BIOTECNOLOGIA: SITUACION GENERAL DE LOS PAISES VISITADOS

CAPITULO III

Bosquejo y evaluación de la sub-región

A.- Visión global del mercado farmacéutico*:

El mercado latinoamericano de especialidades medicinales ha alcanzado proporciones muy significativas si se lo compara internacionalmente. Por una parte, del total mundial, estimado en 76,000 millones en 1980, América Latina por si misma representa un 8%. Por otra parte, algunos mercados de la región ocupan una posición de privilegio en el ranking de países de mayor venta. En efecto, como puede apreciarse en el cuadro 1, en una selección de los 20 mercados mayores (excluidos los países socialistas) elaborada por IMS World, figuran cuatro países del área, tres de los cuales en las primeras once posiciones.

A fin de ilustrar con mayor claridad una síntesis del mercado latinoamericano de medicamentos, en el cuadro 2 se sintetizan un conjunto de datos de interés. Los mismos deben ser interpretados sólo como señalando órdenes de magnitud, dado que aún resta un largo trecho por avanzar en materia de homogeneización y compatibilización de las estadísticas básicas de la industria en la región, tarea que Alifar ya ha iniciado.

El consumo de medicamentos:

- 1) Países con un mercado farmacéutico grande en términos internacionales:
Se incluyen en él los países en los que las ventas anuales de especialidades medicinales superaron los 1,000 millones de dólares en 1980. Argentina, Brasil y México corresponden a este grupo. Debe tenerse en cuenta que una cifra como la

*De "Industria Farmacéutica Latinoamericana", Abril 1982.

señalada sólo es superada por un pequeño número de naciones en el mundo, entre las que se cuentan Estados Unidos, Japón, Alemania Occidental, Francia, Italia y el Reino Unido. La columna 2 del cuadro 2 permite a su vez observar que el consumo de medicamentos por habitante es sensiblemente superior en Argentina que en Brasil o México, ya que estos cuentan con niveles de facturación inferiores pero con un número de habitantes considerablemente superior.

- 2) Países con un mercado farmacéutico de tamaño intermedio:
Se incluyen en esta categoría los países de la región en los que la facturación total del sector oscila entre los 190 y los 600 millones de dólares anuales, esto es, Colombia, Chile, Perú y Venezuela. Encabeza este grupo Colombia, que posee un nivel de consumo de medicamentos sensiblemente superior al de los demás países mencionados, y lo cierra Chile, con una cifra algo por debajo de los 200 millones. En cuanto al consumo de especialidades medicinales por persona no existen grandes diferencias entre los países consignados.
- 3) Países con un mercado farmacéutico pequeño:
Forman parte de esta categoría los países del área con ventas totales inferiores a los 120 millones de dólares. Tal es el caso de Ecuador, Uruguay, Paraguay, Bolivia, los países centroamericanos y los del área del Caribe. Merece destacarse en este grupo el alto consumo per cápita que caracteriza al Uruguay.

CUADRO 1

Los 20 Mercados Farmacéuticos más grandes (excluidos los países socialistas). 1980

PAIS	VENTAS(en millones de dólares)	% DEL MERCADO MUNDIAL
EE.UU.	14,270	18.8
Japón	9,560	12.6
Alemania Occ.	6,560	8.6
Francia	4,950	6.5
Italia	3,120	4.1
Reino Unido	2,590	3.4
Argentina	1,920	2.5
España	1,790	2.3
Brasil	1,476	1.9
México	1,100	1.4
Canadá	888	1.2
India	880	1.2
Bélgica	853	1.1
Corea del Sur	630	0.8
Irán	608	0.8
Holanda	589	0.8
Suiza	577	0.8
Colombia	560	0.7
Suecia	542	0.7
Australia	531	0.7
Total Mundial	76,016	

Fuente: IMS World. Los datos para Argentina, Brasil, México y Colombia provienen de fuentes propias de Alifar, las que no difieren de masiado de las proporcionadas por IMS World.

CUADRO 2

América Latina. Indicadores de la industria farmacéutica (1980)*

PAIS	CONSUMO MED. P/HABITANTE EN U\$S	CANTIDAD DE LABORATORIOS	VENTAS (millones de U\$S)	PARTICIP. MERC. 20 LABORAT. MAS GRANDES (%)	PERSONAL EMPLEADO	VENTAS AL MERC. PRIV. (en % del total)	NUMERO DE FARMACIAS (1979)
Argentina	68.8	225	1,920	52	37,000	92	7,100
Bolivia	5.7	12	32	--	813(a)	50	s/d
Brasil	12.7	489(b)	1,476	46	62,000	80	12,600
Colombia	20.8	325	560	53	15,000	70	6,000
Costa Rica	13.3	13	28	82(d)	s/d	70	s/d
Chile	17.8	41	246(c)	74	5,970	80	1,400
Ecuador	11.9	75	96	62	6,000	s/d	1,000
México	15.7	315	1,100	45	43,000	77	7,800
Paraguay	13.3	24	40	--	s/d	90	s/d
Perú	11.3	80	200	61	17,000	75	2,000
Uruguay	32.1	69	115(c)	71	2,860	80	820
Venezuela	18.1	75	319(c)	48	7,600	74	2,600

a) 1977; b) 1978; c) 1981; d) En 1977 sólo 3 laboratorios concentraban el 82% de la producción total

*Doce países

Fuente: ALIFAR

Estructura de la industria:

Otra nota de interés que se desprende del cuadro se vincula con algunas características de la conformación de la industria en el área. Por una parte es dable observar que el número de laboratorios existentes en cada país es sumamente elevado si se lo compara con lo que resulta habitual en otras ramas manufactureras en los mismos países. Adicionalmente, puede verificarse en la columna 4 que por lo general las 20 firmas más grandes de cada país detentan una participación en el mercado inferior al 80%, cifra que también se encuentra por debajo de la vigente en la mayoría de las demás industrias. Por último, los datos sobre personal empleado sugieren diferencias notables de productividad entre los países para los que se presenta información.

Comercialización de los medicamentos:

Haciendo excepción de Bolivia, en el resto de los países incluidos en el cuadro es el mercado privado el destinatario principal de las ventas de la industria. De todas formas, es evidente que existen a este respecto diferencias apreciables ya que mientras en Argentina y Paraguay las compras efectuadas por el sector público alcanzan a alrededor del 10%, en Colombia y Costa Rica se elevan hasta el 30% del total. En cuanto al dato referente al número de farmacias puede mencionarse que su comparación con las ventas anuales totales de cada país sugeriría una facturación promedio semejante en varios de los países consignados (de alrededor de 120,000 dólares anuales). En Argentina, por el contrario, dicha cifra es sensiblemente más elevada, así como es algo inferior en Colombia y Ecuador.

B.- Producción de Antibióticos:

Dado que el objeto inicial del proyecto estaba orientado hacia la producción industrial de antibióticos por fermentación casi exclusivamente, debemos hacer mención de algunos datos en lo que a demanda y producción de los mismos se refiere. Aunque de la mayor parte de los países no se tienen datos actuales confiables, globalmente se estima en la sub-región que el consumo de antibióticos oscilaría en las 4,500 toneladas por año para una población de 240 millones de habitantes (solamente de penicilinas semi-sintéticas la cifra es de 340 toneladas por año).

La sub-región muestra dos sectores bien diferenciados a nivel nacional. La Argentina y Brasil por un lado con una buena capacidad de producción autosuficiente de antibióticos por fermentación y una industria farmacéutica de formulación también autosuficiente. Perú produce sus requerimientos de penicilinas semi-sintéticas a partir de materias primas importadas y tiene capacidad de exportación. El resto no produce ningún antibiótico a granel, si bien muestra sumo interés en tener una completa producción de especialidades medicinales a base de antibióticos.

La principal dificultad para lograr la auto-suficiencia en la producción a granel de antibióticos ha sido identificada como el acceso a tecnologías de nivel adecuado para ser competitivo, en precio y calidad, con los mercados tradicionales.

Se han detectado en la sub-región, casos de Colombia, Perú y Venezuela antecedentes de interesantes estudios de factibilidad para la instalación de plantas de fermentación que por causas diversas (inversión, tamaño del mercado, etc.) no llegaron a concretarse.

C.- Perspectivas biotecnológicas en el campo de la fermentación y de la ingeniería genética:

En la mayoría de los países visitados se realizan actividades de investigación y/o educativas que abarcan por lo menos una parte de las disciplinas científicas relacionadas al proyecto.

No obstante, es indispensable aclarar que los objetivos de investigación básica varían de acuerdo a los programas nacionales en los distintos países. Así pues, la misión ha encontrado en Brasil y Chile mayor inquietud por temas de energía, producción de alcohol y producción de enzimas, mientras que en los países donde no existe prácticamente producción básica de fármacos la inquietud biotecnológica se orienta hacia la producción de los mismos.

En Argentina, el desarrollo en el área de producción de fármacos se ve influido positivamente por la presión que ejerce la industria farmacéutica para no perder el lugar de privilegio alcanzado. Paralelamente otros temas de interés nacional como la producción de bacterias fijadoras de nitrógeno, el aprovechamiento de residuos industriales para la obtención de biomasa y energía se desarrollan en diversos centros.

Sólo algunos países cuentan con institutos de investigación y/o educativos que abarquen el amplio espectro de los conocimientos científicos necesarios en un centro típico que comprenda múltiples disciplinas y trabaje en la investigación y el desarrollo técnico en el campo de los antibióticos.

Ciertos países tienen un potencial humano y de infraestructura para la investigación y desarrollo en cierta forma diseminado por falta de una coordinación central. Sería muy difícil esta

blecer una comparación cualitativa entre la respectiva competencia científica y técnica del personal preparado en estas disciplinas en los diversos países. Está claro que es imposible evaluar los niveles educativos en base a una breve visita y a los planes escritos de estudios universitarios.

En lo referente a las actividades de investigación, también resulta muy difícil hacer una evaluación, pues han de tomarse en consideración muchos parámetros al juzgar la actuación de un grupo de investigación: publicaciones, patentes, conocimientos técnicos, programas de capacitación, asistencia a la industria y otros varios, resultados generados por el grupo en relación con el número de investigadores.

Con todo, aunque es cierto que no puede hacerse una comparación cualitativa basándose en la información disponible, lo que sí puede indicarse desde el punto de vista cuantitativo es que en Argentina, Brasil, Chile y Venezuela existe personal científico y técnico con conocimientos básicos en todas las disciplinas que exigiría un Centro como el propuesto más adelante.

De ciertas disciplinas se han encontrado representantes en Perú, Ecuador y Colombia si bien queda aclarado que no existe en estos países un gran desarrollo biotecnológico en el campo de la fermentación ya sea porque no ha sido previsto o considerado a nivel nacional o puramente académico. El objetivo de Bolivia actualmente es el de impulsar la industria de manufactura farmacéutica lo que justifica el hecho de que la etapa biotecnológica está momentáneamente relegada.

En el campo de la Ingeniería Genética existen incipientes grupos de trabajo en algunos países, Argentina, Brasil y Venezuela, lo

calizados en el campo académico pero no todos orientados a la aplicación industrial inmediata.

D.- Patentes y aplicación industrial de la biotecnología, situación general en los países visitados:

1.- Tecnologías de fermentación para la producción de antibióticos:

Según se desprende del cuadro 1, en todos los países visitados se excluye completamente la patentabilidad de productos farmacéuticos, cualquiera sea la naturaleza de su procedimiento de fabricación.

En seis de esos ocho países se admite, en cambio, el patentamiento de los procedimientos farmacéuticos. Las únicas excepciones expresas son las de la legislación ecuatoriana y del Brasil, que prohíben tanto el registro de productos como de procedimientos. En el Perú, asimismo, parece excluirse el patentamiento de procedimientos en virtud de la práctica administrativa.

2.- Otras aplicaciones de la biotecnología:

La situación legal es menos clara con relación a otras aplicaciones de la biotecnología.

Solamente en dos países se encuentran normas expresas en cuanto a procedimientos microbiológicos. En el Brasil se excluye la patentabilidad de los usos relacionados con descubrimientos de variedades o especies de microorganismos. Por el contrario, en Colombia, se admitiría el patentamiento de "los procedimientos microbiológicos y los productos obtenidos con tales procedimientos".

En Argentina, Chile, Bolivia y Venezuela no existen disposiciones que excluyan el eventual patentamiento de aplicaciones industriales de la biotecnología, y probablemente su admisibilidad o no vendrá, a ser resuelta en su momento por las autoridades judiciales de cada país.

La Decisión 85 prohíbe el patentamiento de "variedades" vegetales y animales y de los procedimientos "esencialmente biológicos" para la obtención de aquéllas. La cuestión de si el término "variedades" incluye bacterias, levaduras o células transformadas queda también abierta a interpretación*. En el caso de Colombia, donde rige tal Decisión, se interpreta según se ha visto que no están excluidos los procedimientos microbiológicos y los productos resultantes.

Parece claro que el rápido y vigoroso desarrollo de la biotecnología planteará en un futuro cercano nuevos problemas acerca de su encuadramiento legal en el ámbito latinoamericano. También obligará a los gobiernos a examinar en profundidad las políticas legales que, en vista de la actual capacidad científico-tecnológica, son más adecuadas para satisfacer sus intereses de desarrollo técnico y económico de esos países, y evitar que las patentes se constituyan en instrumentos que perjudiquen tal desarrollo.

*De acuerdo con I. Cooper, la patentabilidad de nuevas formas de vida sería admisible en el régimen del Grupo Andino. Ver I. Cooper, "The patent system and the "new Biology", Rutgers Journal of Computers, Technology and the Law, vol.8, N°1, 1980, p. 32 y Cooper, "Patent Protection for new forms of life", 38 Fed. B.J., 1979, p. 34-36.

CUADRO N° 1

Patentabilidad de productos y procedimientos farmacéuticos

PAIS	PRODUCTO	PROCEDIMIENTO
Argentina	No Patentable	Patentabilidad admitida por la oficina de propiedad industrial
Bolivia	No Patentable	Patentable si se comprueba originalidad y novedad
Brasil	No Patentable	No Patentable
Colombia	No Patentable	Patentable si se demuestra que se explota en Colombia
Chile	No Patentable	Patentable
Ecuador	No Patentable	Patentable
Perú	No Patentable	Patentabilidad no admitida por la oficina de propiedad industrial
Venezuela	No Patentable	Patentable

C A P I T U L O I V

RECOMENDACIONES.

CONSIDERACIONES GENERALES.

- NIVEL NACIONAL: ARGENTINA - BOLIVIA - BRASIL - COLOMBIA - CHILE - ECUADOR - PERU - VENEZUELA.
- NIVEL REGIONAL Y SUB-REGIONAL.

INTRODUCCION.

- = CENTRO REGIONAL DE INFORMACION Y COORDINACION EN BIOTECNOLOGIA E INGENIERIA GENETICA.

OBJETIVOS.

FUNCIONES.

CONSTITUCION.

ORGANIZACION.

PRESUPUESTO ESTIMADO.

CRITERIOS DE SELECCION.

- = CENTRO ANDINO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO EN BIOTECNOLOGIA E INGENIERIA GENETICA PARA LA PRODUCCION DE SUBSTANCIAS DE USO MEDICINAL.

OBJETIVOS.

FUNCIONES.

CONSTITUCION.

ORGANIZACION.

EQUIPAMIENTO Y EDIFICIOS.

INVERSION.

CRITERIOS DE SELECCION.

IMPLICANCIAS DE LA LEGISLACION DE PROPIEDAD INDUSTRIAL SOBRE EL ESTABLECIMIENTO Y OPERACION DEL CENTRO SUB-REGIONAL ANDINO.

- NIVEL INTERNACIONAL.

CAPITULO IV

RECOMENDACIONES

Consideraciones generales

En la sub-región existen distintos niveles tecnológicos que directamente se ven reflejados en el estado de la industria farmacéutica de cada país.

Algunos, como Argentina y Brasil, tienen plantas de fermentación desde hace por lo menos 25 años, lo que hace suponer que existe personal local interiorizado en la tecnología de la fermentación.

Sin embargo en el caso de Brasil las instituciones dedicadas a la actividad científica no se preocuparon demasiado por temas relacionados con la producción de antibióticos. Entre otros factores es posible que para ello haya influido el hecho de que las empresas productoras no necesitan de un desarrollo e investigación local dado que tecnologías, cepas, etc. son provistas directamente por las casas matrices o licenciatarias.

La producción de antibióticos está de todos modos garantizada, considerando además que en ambos países existen laboratorios nacionales que poseen su propia planta de fermentación, con buen desarrollo tecnológico.

Muy distinto es el panorama en los otros países, que no tienen producción local básica de antibióticos por fermentación, dependiendo directamente de la importación. Consecuentemente, la tecnología para la fermentación es un objetivo que aún no ha sido alcanzado.

De estas consideraciones se deduce que las prioridades de los respectivos países y en algunos casos de los programas nacionales pueden ser diferentes en lo referente a la orientación que se podría imprimir al desarrollo de la biotecnología.

Con relación a la producción básica de antibióticos, Argentina posee muy buenos conocimientos. La limitación actual de la producción se debe a problemas coyunturales. Brasil tiene una gran protección y eficiencia aceptable.

Ambos países, así como Perú producen localmente, penicilinas semi-sintéticas como para cubrir sus propias necesidades.

En función de la información revelada y de las entrevistas concertadas quedó en claro, para los miembros de la misión que las inquietudes en materia biotecnológica no tienen un denominador común para todos los países del área. No obstante, algunos de ellos como por ejemplo los del Grupo Andino se pueden agrupar en función de inquietudes comunes, como se ha expresado a lo largo de este informe.

En general, el desarrollo de la biotecnología, debería estar orientado hacia la explotación de los recursos locales, teniendo en cuenta los principales objetivos del país.

En lo que a producción farmacéutica se refiere se debería disponer, en cada país del elenco de medicamentos básicos que cubriera las necesidades de la salud de la población.

Debería encararse la formalización de un centro de información de precios y centros de control de calidad con el objeto de permitir la adquisición de medicamentos garantizados y a buen precio.

En función del mercado de cada país, debería promoverse la instalación de laboratorios para la formulación de medicamentos ya que existe información suficiente en el área, para el diseño de plantas que estén de acuerdo con las normas de buenas prácticas de manufactura.

Es necesario mantener actualizados a los responsables de los programas de producción por métodos sofisticados como la fermentación, en lo referente a la integración tecnológica de conocimientos y experiencia en varios campos (microbiología industrial, genética, bioquímica, química orgánica, química analítica, bioingeniería, etc.), así como en la continuidad de la investigación y el desarrollo.

Una cooperación bien organizada y que concentre la información de todo lo que acontece en este campo, ayudará a un mayor aprovechamiento de los recursos evitando las superposiciones. Por otro lado, muchas de estas actividades, requieren la coparticipación de varios entes, privados y públicos que pueden afrontar los riesgos que toda nueva operación requiere.

En términos generales los gobiernos deben dar un amplio apoyo a todos los proyectos vinculados a esta actividad en áreas que requieren específicamente de su presencia. Por ejemplo, a través de leyes promocionales para la instalación de nuevas plantas o ampliación de las existentes, soporte económico y financiero, que no debe confundirse con protección, pues ésta lamentablemente a veces sólo se manifiesta como soporte de una operación ineficiente. También debe asegurarse que las operaciones industriales suministren productos de calidad internacional y sean actuales y relacionados a los programas de salud.

Deberán revisarse los aspectos vinculados a patentes asegurando una factibilidad de operación sin restricciones.

Igualmente deberá evitarse el uso de políticas desleales que hagan difícil el inicio de la actividad local como podría ser la importación de productos desmesuradamente subsidiados en el país de origen.

A nivel universitario se debe asegurar una formación adecuada a los egresados para capacitarlos en las diversas disciplinas requeridas.

Deberán respaldarse las tareas del centro de investigación y desarrollo con las medidas locales que el mismo requiera como único camino de asegurar una acción sub-regional.

Habiendo ya descrito sumariamente las condiciones de cada país de la región, se puede aseverar que básicamente existe la posibilidad en lo que se refiere a recursos humanos e infraestructura para la instalación de Centros de Biotecnología que satisfagan las necesidades de la sub-región.

Como para justificar la necesidad de sostener un Centro de esta naturaleza citamos como ejemplo lo ocurrido con la planta de producción de Penicilina que existió en Chile.

La cepa original procedía de la India y su productividad era de 5.000 a 6.000 U/ml. en 130 a 140 horas de fermentación. Para ese momento, 1953, la productividad de la cepa y el proceso en general eran de una calidad aceptable y acorde con la tecnología vigente. Debido al acelerado avance que en los años siguientes tuvo la tecnología de la fermentación, esas condiciones de operación pasaron a ser rápidamente obsoletas.

Por desgracia no se mantuvo un programa adecuado de mutaciones de la cepa original, que pronto no pudo competir con los nuevos mutantes de mayor producción.

Más aún, la cepa fue bajando de rendimiento con el tiempo, siendo éste en 1972 de sólo 4.500 U/ml. en 140 horas contra las 25.000 U/ml. que alcanzaban las nuevas cepas.

Por no prever un apoyo adecuado a las circunstancias, el aspecto micro biológico, la adaptación de la tecnología, la instalación y hasta el balance económico se fueron desactualizando, lo que provocó el cierre definitivo de la planta en 1973.

El evitar este tipo de situaciones sería uno de los objetivos básicos del proyecto de esta misión.

A nivel mundial la industria sigue un perfil industrial que podría resumirse así:

- 1.- Aumento permanente de tamaño a fin de reducir la incidencia de los gastos indirectos.
- 2.- Continuo desarrollo, tanto de la cepa, como en la metodología.
- 3.- Rápido traslado de los logros del desarrollo a la producción.
- 4.- Para que lo anterior sea efectivo, se procura la máxima integración investigación-producción.
- 5.- Búsqueda de contratos de venta de larga duración para asegurar planes de producción que permitan un uso regular y máximo de la productividad de la planta.

A nivel sub-regional el perfil industrial debería basarse en los siguientes requisitos:

- 1.- Tecnología de primera línea y equipo acorde a la misma.
- 2.- Recursos humanos entrenados y motivados en las áreas de:
 - 2.1.- Microbiología en todas sus disciplinas.

- 2.2.- Fermentación, extracción, síntesis.
 - 2.3.- Mantenimiento y servicios.
 - 2.4.- Control químico (calidad y de proceso).
 - 2.5.- Servicios de producción (planeamiento-abastecimiento).
 - 2.6.- Alto nivel ejecutivo (con base científica).
- 3.- Acceso a materias primas de precio y calidad apropiadas.
 - 4.- Relación tamaño de planta/mercado, razonable para mantener el esquema económico a nivel competitivo mundial.
 - 5.- Apoyo gubernamental en relación a patentes y políticas desleales (sub-facturación de la importación, incentivación, etc.).
 - 6.- Claras políticas gubernamentales evitando al máximo la aplicación de impuestos, aún los indirectos (energía-combustibles) y los que pudieran gravar las materias primas que se requieran (gastos de despacho, derechos consulares, depósito previo, etc.).
 - 7.- Buen apoyo financiero en especial en el momento de la inversión inicial inmovilizada. Financiamiento del capital de trabajo a fin de competir con los largos plazos que ofrecen las compañías mundiales.
 - 8.- Permanente asistencia técnica.
 - 9.- Rápido y permanente acceso a las innovaciones tecnológicas.
 - 10.- Flexibilidad de uso y capacidad de ampliación de las plantas.
 - 11.- Búsqueda de la máxima integración hacia el producto de mayor valor agregado y disciplinas conexas.

12.- Apoyo farmacotécnico (a través del Centro) a los clientes alentándolos a sustituir importaciones de productos terminados.

13.- Cooperación sub-regional.

Un centro de investigación y desarrollo de biotecnología exige la estrecha colaboración entre científicos orientados hacia la industria y especializados en diversas disciplinas, de modo que puedan hacer uso de laboratorios bien equipados, incluida una planta experimental, y trabajar en condiciones estimulantes, por ejemplo estableciendo contactos fuera del centro e intercambiando conocimientos con las comunidades académica e industrial.

El proyecto necesita personal con las siguientes calificaciones:

- Microbiólogos para los trabajos básicos en materia de microbiología industrial (desde el aislamiento y mantenimiento de cepas hasta el estudio de su crecimiento, y la producción y ensayo de productos).
- Genetistas con experiencia no sólo en los clásicos métodos mutagénicos sino también en las técnicas más recientes (fusión del protoplasto, recombinación de genes), que pudieran servir de base para mejorar en el futuro el rendimiento de la fermentación.
- Bioquímicos-enzimólogos, con experiencia en bioquímica bacteriana, en enzimología bacteriana y en las técnicas de la enzimología industrial (inmovilización enzimática o celular).
- Bioingenieros con experiencia en la adaptación de los procesos de fermentación a la escala industrial, el diseño de fermentadores y la gestión de plantas piloto.

- Químicos orgánicos, con experiencia en técnicas de extracción y depuración, y en química de productos naturales.
- Químicos analíticos con experiencia en los análisis instrumentales físico-químicos más modernos.

Sería conveniente disponer también de un especialista en bioestadística que se encargase de la correcta elaboración de datos y del diseño experimental.

Deberá considerarse con cierta reserva la evaluación de la misión respecto a la posibilidad potencial de encontrar o preparar personal adecuado a las necesidades del centro en los diversos países de la sub-región.

Todas las visitas a los centros de investigación y académicos se han limitado necesariamente a entrevistas con los encargados de los centros, a las que por lo general ha seguido una visita a las instalaciones de laboratorio. Es evidente que para evaluar el nivel y la calidad de la actividad de investigación y/o de los programas educativos habría sido necesario un exámen detallado de los criterios, planes y rendimiento de los programas de investigación y educación, lo cual no fue posible por razones de tiempo, confidencialidad y ética profesional. Teniendo en cuenta además las diferentes condiciones demográficas y socio-económicas de los diversos países de la sub-región, la visita de la misión ha sido orientada en algunos casos por el personal local de contraparte hacia laboratorios e institutos que sólo guardan con el proyecto una relación muy exigua.

Habiendo hecho una muy rápida reseña de las diferencias en las disponibilidades y prioridades de los países visitados y teniendo en cuenta el objetivo y las necesidades del proyecto pasamos a describir las acciones que deberían fortalecer la capacidad científico-tecnológica, especialmente para la producción de sustancias de uso medicinal.

CAPITULO IV

A.- Nivel nacional: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Perú, Venezuela

Si bien en este capítulo se pretende remarcar las necesidades de cada país y cuales serían los puntos de acción, en forma individual, la misión desea aclarar de antemano que el desarrollo tecnológico tradicional, las tecnologías del futuro, la producción de fármacos, etc. deben estar de acuerdo a las posibilidades y a las necesidades de cada país.

Por lo tanto, hay que tener en cuenta, que la pequeñez de algunos de estos mercados no justificaría, en principio, la instalación de una planta con la base de su exclusiva necesidad nacional. Esto obligaría a la reunión de varios países unificando sus necesidades para justificar una planta de tamaño adecuado. El Grupo Andino en la actualidad, está intentando combinar los requerimientos de sus miembros para que sus órdenes de compra de medicamentos adquieran el volumen necesario y poder así aspirar a mejores precios.

La misión ha evaluado también la actividad de investigación y formación profesional en la sub-región. Este estudio tiene relevancia frente a la conclusión de que el aporte de nuevas tecnologías es una necesidad indiscutible. Las tecnologías no son sino el resultado de una investigación dirigida a una meta muy clara como es la producción eficiente. Por lo tanto, la misión investigó profundamente este aspecto, a través de entrevistas y visitas a los laboratorios de los Centros de Investigación de la sub-región donde esta actividad se lleva a cabo.

ARGENTINA

La industria farmacéutica argentina de origen local tiene un mercado interno del 47% (según ventas) que la coloca en el primer lugar entre los países en desarrollo, le sigue México con el 34%.

El nivel profesional involucrado en el área es de alta calidad y tiene suficiente flexibilidad como para aceptar cambios e incorporaciones de nuevas tecnologías.

Es recomendable, no obstante, como en otros países donde los centros científicos y académicos, conocen como en éste, las necesidades del país, que se establezca una mayor corriente de información entre dichos centros y la industria.

Potencialmente, Argentina está en condiciones de asumir responsabilidades en las nuevas tecnologías de avanzada, tanto a nivel de la industria como del sistema científico y tecnológico.

Se recomienda dar todo el apoyo para que puedan dar frutos a corto plazo.

Sería estimulante la promoción de un programa de integración de la industria con los centros de investigación básica, extendiendo las actividades en biotecnología e ingeniería genética con el objeto de producir sustancias de uso medicinal.

BOLIVIA

La misión ha podido apreciar que el nivel de tecnología de formulación al que se puede llegar en el país es bueno, si se toma como ejemplo la labor que desarrolla el laboratorio INTI que es de

capital nacional. Por lo tanto, es posible promover el establecimiento de plantas de este tipo ya sean estatales o privadas.

Es preocupación de los funcionarios de este país, el acceso a la mejor calidad de medicamentos a precios razonables.

Se recomienda también incentivar a los centros académicos para que elaboren y desarrollen programas de tecnología farmacéutica.

Así como para otros países de la región, se sugiere la individualización de un núcleo que pueda ser el receptor de las iniciativas que se generen en la región o en la sub-región, para el campo de la biotecnología.

BRASIL

Se ha podido observar una plena actividad en el área farmacéutica, tanto académica como industrial. La producción farmacéutica nacional, alcanza un alto nivel de autosuficiencia y de integración hacia la producción local de materias primas, partiendo de recursos propios.

Sin embargo, la actividad de investigación y desarrollo relacionada con la industria fermentativa farmacéutica no está proporcionalmente implantada y su actualización depende de la importación de cepas e innovaciones generadas en las casas matrices. Su nivel de productividad alcanza un desarrollo medio, sin llegar a obtener los más altos niveles obtenidos internacionalmente en la actualidad.

Las Universidades e Instituciones se encuentran muy involucradas en la biotecnología, pero principalmente con relación a la producción de alcohol y enzimas, lo cual, aunque no se dirige totalmente precisamente hacia la Industria Farmacéutica, se encuentra fuerte-

mente relacionado con ella y representa un amplio respaldo en recursos y experiencia de trabajo, ya disponibles. Hasta el momento, no se han comenzado trabajos de investigación en Ingeniería Genética.

Conociendo los planes gubernamentales para esta industria específica, se requiere respaldarles con programas de investigación y desarrollo orientados hacia el área de biotecnología e ingeniería genética aplicadas a la producción farmacéutica. En este sentido, el Gobierno ha reconocido esta situación y tomado medidas como la de localizar un polo de investigación y desarrollo en la localidad de Lorena, sobre la base de las instalaciones ya existentes. Esta decisión es encomiable, pero a los efectos del proyecto, motivo de esta misión, se entiende que aún debe implementarse con infraestructura, recursos de información y humanos, que por el momento no existen en el campo específico.

Por consiguiente, debería establecerse una unidad semi-industrial, con laboratorios, para lo cual pudieran servir de guía los diseños realizados para el Centro Subregional de investigaciones (México, Centroamérica, Caribe, Guyana y Panamá) que se anexan al presente informe. Estos deben complementarse con las instalaciones necesarias para la realización de trabajos en Ingeniería Genética. (Anexo 3)

Este proyecto debería estar condicionado a las sugerencias que un grupo de expertos designados por la Subsecretaría de Tecnología Industrial, haría luego de una visita al lugar.

Esta infraestructura podría centralizar toda la información que se genere en el país y brindar servicios a las industrias de antibióticos y de alcohol así como tener contactos con otros grupos extranjeros de investigación.

Para comenzar el trabajo en dicho centro, se requerirá el entrenamiento previo de suficiente personal nacional, en las disciplinas relacionadas con la microbiología y la genética, lo cual podría lograrse con la intervención de uno o varios expertos que además po-

drían asesorar en la proyección del mencionado centro, el cual podría servir a los intereses subregionales de investigación y desarrollo en esta esfera, a un nivel semi-industrial . A su vez, proporcionaría tecnologías e información a la industria nacional, la cual se vería ampliamente beneficiada si estos puntos pueden concretarse, dado que haría uso indirectamente de gran parte de la capacidad humana que está en estos momentos trabajando quizás en los mismos temas pero en forma aislada.

COLOMBIA

El funcionamiento y las características de VECOL (Empresa Colombiana de Productos Veterinarios) así como la calidad de sus directivos demuestra que se pueden integrar todos los aspectos biotecnológicos con la producción de especialidades para la industria farmacéutica. Habiendo detectado laboratorios con personal especializado en microbiología, se estima que el aporte del mismo podría ser de gran utilidad para proyectos biotecnológicos.

Se estima necesario fortalecer planes de investigación que sirvan de estímulo para los profesionales que formados en el extranjero no han encontrado oportunidad para aplicar en el país, los conocimientos adquiridos.

CHILE

La posición de la industria farmacéutica, así como en otros países del área, se presenta con posibilidades de integración total lo que hace recomendable, estimular los esfuerzos para incorporar plantas de producción básica.

En base a la actual situación, sería interesante aumentar la dedicación de la investigación al área de la farmacia industrial y a la síntesis de medicamentos.

Actualmente existen en Chile, escuelas universitarias dedicadas intensamente a la tecnología de las fermentaciones y a la biotecnología. Se ha podido detectar un interesante plantel de profesionales de buen nivel, estrechamente vinculados al proyecto que está tratando de evaluar la misión.

La misión pudo constatar el creciente interés existente en Chile en el área de la fermentación, especialmente en lo que concierne a la producción de enzimas y amino ácidos. Por lo tanto sería conveniente recomendar la puesta en marcha de un proyecto con este fin, para ser ejecutado durante los próximos años.

Con el objeto de aprovechar el caudal de recursos humanos existente, sería interesante implementar una unidad integrada de biotecnología e ingeniería genética que con el aporte del gobierno y de fondos internacionales pueda lograr el desarrollo de proyectos industriales de interés nacional. Los planos para esta unidad se incluyen en los Anexos 1 y 2.

ECUADOR

En vista de la interesante actividad desarrollada acerca del estudio de drogas naturales a través de la caracterización y tipificación de plantas medicinales, sería interesante promover la producción de drogas de origen natural a partir de insumos localmente disponibles. Este plan debería permitir la mejor explotación de los recursos locales. Un programa de investigación para productos naturales medicamentosos no sólo ayudará a fijar las tecnologías apropiadas para la extracción y purificación de productos cuyo uso terapéutico es conocido, sino también contribuiría al descubrimiento de nuevas sustancias activas.

Considerando el excelente control de la medicina social que se realiza a través del Instituto respectivo, es recomendable apoyar especialmente el desarrollo farmacéutico.

Se sugiere además la individualización de un núcleo que pueda ser el receptor o el propulsor de las iniciativas que se generen en la región o en la sub-región, para el campo de la biotecnología.

PERU

A pesar de la buena calidad de la industria farmacéutica, existe una clara dependencia de la importación de materias primas. Existiendo en el país el antecedente de una planta de producción por síntesis de antibióticos, deberían verse estimulados los programas de biotecnología que desde hace algunos años se han elaborado a niveles de gobierno.

El entusiasmo de los investigadores se ve limitado por los recursos disponibles y el difícil acceso a la información científica, por lo que se hace hincapié en orientar el esfuerzo a satisfacer rápidamente estas necesidades.

Los objetivos nacionales en materia de biotecnología e ingeniería genética podrían lograrse a través de un acuerdo entre distintos sectores del quehacer nacional.

Sería conveniente que se pudieran consolidar los programas de investigación de la Universidad de San Marcos, con el apoyo de ITINTEC. Esto permitiría sentar las bases para la generación de conocimientos útiles a la industria farmoquímica.

Consecuentemente, se recomienda la creación de un centro de investigación y desarrollo en biotecnología a nivel nacional, como ha sido propuesto por el país. La inversión para llevar a cabo este proyecto ascenderá a 1,1 millones de dólares y los diseños correspondientes se encuentran en el Anexo 1.

La misión no podría recomendar la localización del centro, pero, puesto que se requerirá el empleo de instalaciones para el control de la calidad, sería recomendable que se situara próximo al centro de control de calidad existente el cual pueda reorientar sus actividades hacia el respaldo de las actividades microbiológicas, especialmente si se considera que actualmente su capacidad no se emplea al 100%, y de este modo podría ser aprovechado por la industria nacional.

Para este centro nacional, la ONUDI se encuentra en proceso de presentación de un documento de proyecto, por separado. El trabajo del mismo se vinculará al del Centro Subregional, cuya localización se decidirá en la próxima reunión del Grupo Asesor.

VENEZUELA

Se ha observado en este país, una alta calidad de la industria farmacéutica nacional, incentivada fuertemente por las rigurosas exigencias del gobierno en materia de control de medicamentos. La capacidad tecnológica es indiscutible y la información científica de muy alto valor.

El Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y la Escuela de Biología representan instituciones de primer orden y es deseable que sus actividades se vean cada día más orientadas hacia la aplicación industrial de interés para el país.

Se recomienda incentivar las iniciativas en este sentido, ya que existe la capacidad de proyectarse en campos tan sofisticados como el de la ingeniería genética, de la cual ya se han explicado suficientemente sus implicancias en las producciones futuras.

Se recomienda, por lo tanto, crear una unidad de ingeniería genética cuyos planos se adjuntan en Anexo 2.

CAPITULO IV

B.- Nivel regional y sub-regional

Introducción

Teniendo en cuenta una serie de consideraciones (diferencias en el nivel biotecnológico entre los distintos países, en la infraestructura, en la industria y el interés económico, en la política oficial, en la vastedad de la región, etc.) la misión considera inapropiado el establecimiento de un solo centro tecnológico, para el desarrollo e impulso de la biotecnología y la ingeniería genética en toda la región.

Se recomienda, por lo tanto, además de lo que pueda deducirse de las recomendaciones a nivel nacional, constituir en las mejores condiciones posibles, dos centros con los siguientes lineamientos básicos:

- B.1.- Un Centro de Información y Coordinación en Biotecnología e Ingeniería Genética sub-regional localizado en uno de los países que más antecedentes posea en estos temas. Este centro podría jugar un importante papel en la coordinación y difusión de conocimientos en el campo de la biotecnología y la ingeniería genética ya sea en instituciones académicas, gubernamentales e industrias de todos los países de Sud-América.
- B.2.- Un Centro Sub-sub-regional con laboratorios adaptados para el desarrollo e investigación en el campo de la biotecnología y la ingeniería genética.

Este podría estar localizado en algún país del Grupo Andino cuyos gobiernos ya tienen acuerdos de colaboración, acuerdos económicos, técnicos y de desarrollo industrial y una común necesidad de requerimientos de desarrollo tecnológico.

Es necesario recalcar, no obstante, que la misión es favorable a cualquier iniciativa que esté orientada al desarrollo biotecnológico y que sea apoyada por el gobierno respectivo fundamentalmente en su mantenimiento.

B.1.- Centro sub-regional de información y coordinación en biotecnología e ingeniería genética

b.1.1.- Objetivos:

El desarrollo en el campo biotecnológico ha producido en los últimos 40 años un impacto científico y económico muy importante y será ésta una de las áreas más promisorias del avance científico-técnico de las próximas décadas. En varios países de la sub-región se advierte ya preocupación por el retraso relativo de que se padece, en relación con los progresos y los esfuerzos realizados en los países desarrollados.

El aprovechamiento de la biotecnología, en sus diversas aplicaciones dependerá, en cada país, de las necesidades más inmediatas y de las prioridades nacionales que se establezcan. Como complemento de la acción nacional que se emprenda, la existencia de un órgano regional de colección e intercambio de información en general sobre los desarrollos en terreno biotecnológico y en particular, respecto de los proyectos de investigación y requerimientos de los países del área, puede constituir un valioso instrumento de apoyo y refuerzo de la capacidad de la región en la materia.

La acción del Centro debería tender a mejorar la base de información disponible a nivel mundial, coordinar los esfuerzos de investigación llevados a cabo en los países que lo compongan;

promover el intercambio de experiencias entre los investigadores; cooperar con los gobiernos en la definición de las áreas prioritarias de desarrollo; identificar posibilidades de acciones conjuntas de investigación o producción, y contribuir a su formalización; fortalecer el vínculo entre el sector científico y el sector productivo en la materia; mejorar el conocimiento de las corrientes actuales de desarrollo; asesorar a los gobiernos, institutos o empresas de la región en aspectos relativos al desarrollo y aplicación de la biotecnología e ingeniería genética.

b.1.2.- Funciones:

De conformidad con los objetivos enunciados, el Centro podría tener las siguientes funciones:

- a) Recolectar, sistematizar y difundir información sobre biotecnología e ingeniería genética en general, y especialmente en relación con la aplicación industrial de las mismas en las áreas prioritarias definidas por cada país.
- b) Utilizar para la formación externa, además de los métodos tradicionales (bibliotecas, revistas) el acceso a bancos de datos internacionales y predisponer un sistema de elaboración computarizada de todas las informaciones que provienen de la región.
- c) Compilar y mantener información actualizada sobre los proyectos de investigación en esas materias, planeados o ejecutados en los países de la región, incluyendo información sobre: objeto de la investigación, institución ejecutora y patrocinante, investigadores responsables, resultados publicados, etc.

- d) Identificar posibilidades y promover la formalización de acuerdos de cooperación entre empresas e instituciones de uno o más países con el fin de llevar a cabo actividades de investigación y desarrollo, aplicación industrial, difusión científica y entrenamiento de personal.
- e) Realizar estudios sobre el estado y tendencias del desarrollo en biotecnología en sus distintos ramos, teniendo en cuenta también las prioridades nacionales declaradas por cada país.
- f) Prestar asistencia a gobiernos, instituciones o empresas en aspectos técnicos, económicos o legales relacionados con el desarrollo de biotecnologías, y su transferencia o aplicación industrial.
- g) Promover el intercambio de información y experiencias, en particular mediante publicaciones, seminarios, conferencias, becas, etc.
- h) Dictar cursos de difusión, actualización y formación de personal para la investigación y la producción.
- i) Promover la reunión de Microbiólogos Industriales de los diversos países con el objeto de asegurar el intercambio técnico-científico.

b.1.3.- Constitución:

Una mayor especificación de los aspectos relativos a su constitución sólo será posible una vez que se tome una decisión acerca de su localización, y se definan las funciones que desempeñará, de conformidad con los deseos de los países de la sub-región. No obstante, en la constitución del Centro deberían tenerse en cuenta los siguientes lineamientos generales.

- Carácter sub-regional:

El propósito primordial del Centro es el de constituir un órgano sub-regional de acumulación y producción de información, y de coordinación y asistencia en el campo de la biotecnología. Por lo tanto, es fundamental que, cualquiera sea la forma constitutiva que se adopte, en la organización y funcionamiento del Centro se reflejen adecuadamente los intereses de los distintos países involucrados. Como se ha observado, no obstante las áreas de interés común identificadas, existen considerables diferencias de énfasis, ritmo y propósitos en el desarrollo y uso de la biotecnología en los países visitados. El éxito de la tarea del Centro dependerá por lo tanto de la medida en que se satisfagan adecuadamente los diversos intereses existentes.

Con el fin de lograr el objetivo enunciado, es deseable que, no obstante la integración física y funcional del Centro a una institución ya existente, aquél guarde independencia de acción. Ello podría ser logrado mediante la constitución de una nueva entidad, bajo la modalidad legal más apropiada, dotada de capacidad para definir sus programas y realizar actos con terceros bajo la dirección de un órgano (consejo o comité directivo)

que incluya una representación de todos los países que participen en el Centro.

— Forma de creación:

En el estudio de la forma más adecuada para la creación del Centro deberían considerarse las diversas alternativas disponibles, tales como un tratado internacional que cree una persona jurídica de carácter internacional, o una persona jurídica sujeta a las leyes del país sede del Centro, o bien un convenio entre las instituciones oficiales de los países interesados con competencia técnica en el área biotecnológica.

Con relación a esta última posibilidad, debe tenerse en cuenta que existen actualmente numerosos tratados bilaterales entre los países latinoamericanos que, entre sus objetos principales, incluyen la cooperación en materia científico-tecnológica.

— Tratamiento nacional:

Atento a los objetivos y funciones del Centro, y del carácter sub-regional que se postula para el mismo, sería deseable que el país que ofrezca ser su sede brinde facilidades para su establecimiento y operación. Estas facilidades podrían incluir, por ejemplo:

- tratamiento aduanero especial para los equipos que fuera necesario importar;
- facilidades para el ingreso de personal y su permanencia en el país, caso necesario.

- Servicios del Centro:

Según las funciones propuestas, el Centro podría prestar servicios de asistencia técnica, asesoramiento y evacuación de consultas bibliográficas o sobre otros datos, a solicitud sea de gobiernos, como de instituciones de investigación o educación, así como de empresas públicas o privadas.

En la constitución del Centro debería definirse claramente el tratamiento que se daría a tales servicios, en particular, respecto de su retribución. Tales servicios podrían ser prestados sin cargo a los gobiernos que participan en el sostenimiento del Centro; en cambio, la posibilidad de obtener ingresos sobre la base de los servicios prestados a terceros merece una atención particular. Por esta razón, es conveniente insistir sobre la capacidad para contratar con que el Centro debe contar y sobre la autonomía presupuestaria de que debe estar dotado a fin de disponer sobre la utilización de los recursos que obtenga por esa vía.

b.1.4.- Organización del Centro:

Con el objeto de cumplir con las funciones arriba indicadas el Centro puede estar constituido por un pequeño grupo de profesionales bien calificados. Debe establecerse una biblioteca que reciba todos los libros y publicaciones periódicas relacionados a las disciplinas vinculadas a la biotecnología y a la ingeniería genética y una terminal conectada a los más importantes bancos de datos de temas relacionados. Debería tener por otra parte, la posibilidad de contactar a expertos acerca de problemas específicos sobre la base de contratos de consultoría y organizar y administrar cursos de entrenamiento, reuniones, adjudicación de becas, etc.

A modo indicativo se propone la siguiente organización del Centro:

- Un director.

- Tres profesionales para:
 - * Servicios generales de documentación (biblioteca, bancos de datos, preparación y distribución de informes).
 - * Formación de recursos humanos (cursos, becas).
 - * Consultorías acerca de aspectos legales, técnicos y económicos de las aplicaciones industriales de la biotecnología.

- Cinco personas no profesionales: (Administración, ayuda técnica de biblioteca y documentación, secretaría, etc.).

b.1.5.- Presupuesto estimado:

Se indica a continuación el presupuesto aproximado del Centro Sub-Regional de Información y Coordinación para Biotecnología e Ingeniería Genética. (Ver página siguiente).

En un segundo período puede incorporarse una computadora para el manejo de la información regional.

I T E M S	PRESUPUESTO (en US\$)	
	ANUAL	PERIODO 5 AÑOS
° Salarios (9 personas)	(variable según el país)	
° Consultorías	30.000	150.000
° Biblioteca (publicaciones y libros)	20.000	100.000
° Servicio de Banco de Datos (incluyendo terminales, impresos)	50.000	250.000
° Organización de Congresos reuniones, preparación de informes	25.000	125.000
° Gastos de viaje (incluyendo aquellos para representantes de otros países para reuniones semestrales)	100.000	500.000
° Servicios Generales	5.000	25.000
° Fondos especiales para cursos de entrenamiento, becas, etc.	200.000	1.000.000
TOTAL	430.000 + Salarios	2.150.000 + Salarios

b.1.6.- Criterios de selección:

Teniendo en cuenta la naturaleza y los objetivos generales del Centro, los criterios siguientes puede servir como guía para su implementación:

- a) El Centro podría localizarse en un país, cuyo gobierno aceptara coparticipar en la implementación y mantenimiento económico, al menos por un tiempo razonable y que brindara las facilidades que están indicadas en su constitución, es decir que tenga la adecuada infraestructura para el funcionamiento.
- b) El Centro debe ser dirigido y administrado por personal con experiencia adquirida en las disciplinas básicas relacionadas a la bioingeniería y a la ingeniería genética, preferentemente con prestigio internacional o al menos sub-regional, en estas disciplinas.
- c) Es necesario que el personal sea competente en el manejo de la economía de operaciones industriales por experiencia directa o a través de su integración con expertos de la industria.
- d) El Centro puede ser legalmente independiente pero preferentemente debería estar localizado en el edificio de una institución (académica, oficial, independiente) convenientemente provista de una buena biblioteca orientada hacia las ciencias biológicas y bioingenieriles.

- e) Es necesario el conocimiento del carácter sub-regional del Centro por parte de los gobiernos de los distintos países de la región. Esta condición es indispensable para lograr el mayor provecho de los servicios que puede brindar el mismo.

B.2.- Centro Sub-Regional Andino de Investigación y Desarrollo en Biotecnología e Ingeniería Genética para la Producción de Sustancias de uso Medicinal

b.2.1.- Objetivos:

En vista de las necesidades identificadas y que son propias de la sub-región andina, y de la existencia de un marco institucional en el cual es posible prever acciones de carácter sub-regional, se justifica el establecimiento de un Centro de biotecnología para satisfacer aquellas necesidades específicas, particularmente para la investigación y el desarrollo de tecnologías biológicas para la fabricación de sustancias de uso medicinal.

Los objetivos de este Centro, tal como se lo concibe aquí, son más circunscriptos desde el punto de vista de las áreas de actividad, que los del Centro de información y coordinación sugerido para toda la sub-región. El Centro sub-regional andino debería concentrarse, en efecto, en tareas que permitan el desarrollo de la capacidad científico-técnica para la producción de sustancias de uso medicinal. Entre ellas, la fabricación de antibióticos mediante fermentación tiene obviamente una importancia fundamental.

El Centro Andino no se limitaría en cambio al campo de la información y estudios generales, sino que debería llevar a cabo trabajos concretos de investigación y desarrollo, con el fin de iniciar en el área, entre otras cosas y de modo principal, la fabricación de los antibióticos.

Los objetivos del Centro propuesto incluyen, además de la actividad propia de investigación, mejora o adaptación de biotecnologías, provisión de asistencia técnica a las empresas o entidades interesadas, y entrenamiento de personal. Con el cumplimiento de estos dos objetivos se lograría un real fortalecimiento de la capacidad de la sub-región en la materia, y se sentarían las bases para disminuir el atraso de la sub-región en el campo biotecnológico. Esto a su vez, permitiría dar las premisas para iniciar la producción local de sustancias de uso medicinal, tal como los antibióticos, en un plano sub-regional, satisfaciendo de ese modo la importante demanda actual y potencial de tales fármacos al interior del Grupo Andino, por un lado y profundizar los conocimientos de la biotecnología general asistiendo a todos los programas de la sub-región Sudamericana por otro.

Es necesario aclarar que si bien el proyecto engloba todos los aspectos de la biotecnología, se pone énfasis en la necesidad de incorporar específicamente el desarrollo en campos de orientación más avanzada como la ingeniería genética, la cual a la luz de recientes informaciones, demuestra ser un arma clave en el desarrollo futuro.

Considerando que esta orientación se vale de técnicas específicas que no necesariamente son efectuadas simultáneamente con las de fermentación, el laboratorio donde se desarrollen puede no tener la misma localización.

b.2.2.- Funciones:

Las funciones del Centro sub-regional Andino podrían ser definidas como sigue:

- a) Desarrollar, adaptar o mejorar biotecnologías para la producción de sustancias de uso medicinal, especialmente antibióticos.
- b) Realizar investigación y desarrollo en otras ramas de la biotecnología, con vista a su aplicación en el campo medicinal.
- c) Proveer asistencia técnica a gobiernos, instituciones y empresas de la sub-región, respecto de producción de sustancias por fermentación y adquisición, adaptación y desarrollo de biotecnologías.
- d) Llevar a cabo programas de entrenamiento de personal.
- e) Recolectar, sistematizar y difundir en la sub-región, información acerca de los temas vinculados con el Centro, utilizando los servicios prestados por el Centro regional de información y coordinación que se establezca.
- f) Asesorar en aspectos técnicos, económicos y legales vinculados con el desarrollo y uso de biotecnologías en la sub-región; en la formulación de políticas y en la preparación de estudios para la aplicación de biotecnología a la producción.

A los efectos de llevar a cabo las funciones indicadas, el Centro sub-regional Andino debería contar con un laboratorio conforme con las características generales que se definen más adelante.

Inicialmente se hacen recomendaciones hasta la etapa de laboratorio, pero deseamos dejar expresamente aclarado que será necesario prever en una segunda instancia la instalación de una planta piloto a los efectos del "scaling up".

Las características generales de dicho laboratorio están descritas más adelante así como aquellas que componen el laboratorio de ingeniería genética, que como se ha explicado antes, puede ser considerado como una unidad independiente.

b.2.3.- Constitución:

- Formas alternativas:

La creación de un Centro como el propuesto podría ser encauzada a través de distintas modalidades.

En primer lugar, estaría la alternativa de un convenio especial entre los países miembros, en el que se definirían el tipo de institución a crearse, sus órganos directivos, la forma de los aportes, y demás aspectos legales y organizativos pertinentes. Sin embargo, parecería aconsejable utilizar las reglas y mecanismos institucionales ya existentes en el marco del Acuerdo de Cartagena con el fin de facilitar y agilizar el establecimiento del referido Centro.

Una segunda alternativa, en este sentido, sería considerar al Centro como una "empresa de tecnología" y dotarla de la forma de una sociedad comercial, regida por el derecho nacional del país donde se establezca, o bien en el marco del régimen para la creación de "empresas multinacionales andinas", de acuerdo

con la recientemente reformada Decisión 46 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

Una tercera posibilidad, más simple desde el punto de vista organizativo e institucional, podría consistir en la definición de un "Programa sub-regional andino de desarrollo tecnológico", a semejanza de otros proyectos ya ejecutados en el Grupo. En este supuesto, las funciones previstas para el Centro podrían requerir modificaciones, impuestas por la propia naturaleza de esos programas, pero no habría aparentemente obstáculo en preservar la concepción y objetivos principales del proyecto.

- Propiedad y uso de los logros tecnológicos:

Cualquiera sea la modalidad elegida, el convenio o decisión debería regular con precisión las formas en que se asignaría la propiedad de los resultados patentables que eventualmente se alcancen, y las condiciones para el uso de las tecnologías desarrolladas por parte de los gobiernos participantes, o de sus instituciones o empresas. En este sentido, algunas de las cláusulas pertinentes de los Programas de Desarrollo Tecnológico ya realizados podrían servir como un indicador (que debería tal vez ser adecuado y completado) sobre el tratamiento que puede darse al tema.

b.2.4.- Organización del Centro:

Como se ha indicado, el Centro sub-regional Andino puede estar dividido en dos tipos de actividades a desarrollarse en laboratorios que pueden no tener necesariamente la misma localización.

- a) Laboratorios de investigación y desarrollo en biotecnología orientada hacia la producción de antibióticos, con la posibilidad de instalar en una segunda etapa una planta piloto para el "sacringup". La organización de estos laboratorios (personal, equipos, financiamiento) puede basarse sobre la consideración que el objetivo inmediato de los mismos será el de desarrollar una infraestructura en esta sub-región para alcanzar rápidamente completos conocimientos de los aspectos microbiológicos, bioquímicos, químicos analíticos de los antibióticos preponderantes (penicilina y penicilinas semi-sintéticas, tetraciclinas, eritromicina). La planta piloto puede ser necesaria tan pronto como se tome la decisión de instalar una planta industrial en la región Andina.
- b) Laboratorio de ingeniería genética: la organización de este grupo depende de la aplicación de células transformadas a la producción industrial.

Actualmente los métodos de la Ingeniería Genética están relacionados potencialmente a las áreas de producción farmacéutica, de diagnóstico, de producción química y alimentaria, de agricultura, etc. La organización de estos laboratorios puede reflejarse a través de un objetivo inmediato que es el crear un núcleo con el mayor conocimiento, de las tecnologías básicas de Ingeniería Genética.

La falta de competencia en este campo específico en el área Andina induce a pensar no obstante, que es necesario impulsar un programa sumamente activo para el entrenamiento de personal y una organización flexible que permita ampliar rápidamente su rango de acción en unidades más complejas

(síntesis enzimática y química de genes, producción y clonación de microorganismos DNA recombinantes, producción de anticuerpos monoclonales, etc.).

- Departamentos y personal:

a) Laboratorios de Investigación y Desarrollo en Biotecnología orientada a la Producción de Antibióticos:

a.1) Dirección (6)

1 Director Operativo

1 Administrador

1 Bibliotecaria y Encargada de la información

3 Secretarias - Auxiliares Administrativos

a.2) Departamento de Microbiología y Genética (12)

5 Microbiólogos y Genetistas

4 Técnicos

3 Operarios

a.3) Departamento de Química (3)

2 Químicos Orgánicos

1 Técnico

a.4) Departamento de Bioquímica (3)

2 Bioquímicos

1 Técnico

a.5) Departamento Analítico (6)

1 Químico

1 Microbiólogo

2 Técnicos

2 Operarios

b) Laboratorios de Ingeniería Genética:

b.1) Dirección (4)

- 1 Director Operativo
- 1 Bibliotecaria y Encargada de la información
- 2 Secretarías - Auxiliares Administrativos

b.2) Departamento de Genética Molecular (5)

- 4 Microbiólogos y Genetistas
- 1 Técnico

b.3) Departamento de Ácidos Nucleicos y Proteínas (5)

- 4 Bioquímicos y Enzimólogos
- 1 Técnico

b.4) Departamento de Inmunología y Anticuerpos Monoclonales (4)

- 3 Inmunólogos, Inmunoquímicos
- 1 Técnico

b.2.5.- Equipamiento y Edificios: (Ver ANEXO 1 y 2)

Los equipos fundamentales se enumeran a continuación. Debe puntualizarse que, la lista no incluye:

- Mesas de laboratorio con los servicios correspondientes (agua, vacío, gas, aire comprimido, agua deionizada).
- Terminales de computadora, o procesadores de datos.
- Material de vidrio, reactivos y otros elementos no inventariables.
- Biblioteca con libros y publicaciones indispensables.

a) Laboratorios de Investigación y Desarrollo en Biotecnología Orientada a la Producción de Antibióticos:

a.1) Departamento de Microbiología y Genética:

- 3 Refrigeradores (200-350 l.)
- 2 Autoclaves. SS. Vapor (200 l.)
- 2 Esterilizadores a calor seco (100 l.)
- 5 Recipientes de acero inoxidable con agitación para preparación de medios
- 1 Balanza analítica
- 6 Baños María (4 l.)
- 1 Destilador eléctrico de agua
- 3 pH metros
- 2 Centrífugas de laboratorio (una refrigerada)
- 1 Centrífuga refrigerada de alta velocidad
- 3 Campanas de flujo laminar
- 1 Campana para manipuleo de mutágenos, gases o solventes
- 1 Lámpara de mercurio, bactericida, baja presión
- 1 Medidor calibrado de intensidad ultra violeta
- 1 Nefelómetro
- 1 Microscopio de contraste de fase con microfotografía
- 1 Micromanipulador
- 1 Microscopio estereoscópico
- 1 Contador automático de colonias
- 8 Agitadores termostatizados

a.2) Departamentos de Química y Bioquímica:

- 1 Espectrofotómetro, registrador, UV - visible
- 1 Espectrofotómetro UV - visible
- 2 pH metros
- 1 Aparato para titulación automática
- 1 Aparato para electroforesis
- 1 Balanza analítica
- 1 Balanza semi - analítica

- 4 Agitadores electromecánicos
- 4 Agitadores magnéticos
- 4 Baños termostatizados
- 3 Campanas para gases y solventes
- 3 Refrigeradores (200 l.)
- 1 Congelador (300 l.)
- 2 Bombas de vacío para laboratorio
- 2 Centrífugas de laboratorio
- 1 Centrífuga preparativa
- 1 Equipo de ultrafiltración
- 2 Aparatos para desintegración de células
- 1 Equipo completo para TLC
- 1 Equipo completo para PC
- 2 Bombas peristálticas multicanal
- 1 Colector automático de fracciones, refrigerado
- 1 Secador a vacío, calefaccionado
- 4 Evaporadores a vacío, rotativos

a.3) Departamento Analítico (bioensayos y físico - químico)

- 2 Equipos de dilución automáticos
- 2 Campanas de flujo laminar
- 2 Aparatos para lectura de diámetro de zonas
- 2 Baños termostatizados
- 1 Autoclave de vapor, SS (33 l.)
- 2 Refrigeradores (100 l.)
- 4 Incubadoras
- 1 Lavadora automática de material de vidrio
- 1 Calculadora de mesa
- 2 Autoanalizadores
- 1 Equipo completo micro-Kjeldhal
- 1 Equipo para punto de fusión
- 2 Espectrofotómetros UV - visible
- 1 Espectrofluorómetro

- 1 NMR espectrofotómetro
- 1 Equipo para cromatografía gaseosa
- 1 Equipo para HPCL
- 1 Cromatógrafo gas - líquido
- 1 Equipo completo para TLC
- 1 Equipo completo para PC
- 1 Analizador de absorción atómica
- 1 Polarímetro
- 2 pH metros
- 1 Aparato para Karl - Fischer
- 1 Centrífuga de laboratorio
- 2 Balanzas analíticas
- 1 Balanza semi - analítica

COMPLEMENTO: Equipos de Fermentación:

- 10 Fermentadores de vidrio (5 l.)
- 3 Fermentadores acero inoxidable (30 l.)

Los fermentadores de acero inoxidable deben estar equipados con filtros absolutos, registradores y reguladores de pH y temperatura, monitores de oxígeno disuelto, de potencia absorbida, espuma-antiespuma, y caudal de aire.

Servicios:

Los siguientes servicios deben preverse a los laboratorios donde sean necesarios: generador de vapor, compresores de aire, estación de aire acondicionado.

b) Laboratorios de Ingeniería Genética:

Los tres departamentos (genética molecular, ácidos nucleicos y proteínas e inmunología y anticuerpos monoclonales) tendrán casi los mismos equipos y estructura de los laboratorios de microbiología y bioquímica pero además deberán incluir equipos para efectuar ciertos trabajos específicos (por ejemplo equipos para la síntesis automatizada de genes, secuenciadores de proteínas, etc.)

Edificios:

La ingeniería civil deberá basarse en las necesidades que se indican en la tabla siguiente. Es importante considerar espacios adecuados para futuras expansiones (planta piloto en el sector (a); otros laboratorios en el sector (b)).

SECTOR	m ²
a) Laboratorios de Investigación y Desarrollo en Biotecnología para la Producción de antibióticos	
1.- Administración y Social	
1.1.- Dirección general, documentación, administración	140
1.2.- Social, conferencias, vestuarios	200
1.3.- Depósitos	100
2.- Microbiología y Genética, laboratorio de fermentación	200
3.- Química y Bioquímica	80
4.- Analítica	80
TOTAL	800

SECTOR	m ²
b) Laboratorios de Ingeniería Genética	
1.- Administración y Social	
1.1.- Dirección general, documentación, administración	140
1.2.- Social, conferencias, vestuarios, depósito	160
2.- Genética Molecular	80
3.- Acidos nucleicos y proteínas	80
4.- Inmunología y anticuerpos monoclonales	80
 TOTAL	 540

b.2.6.- Inversión (en dólares de Estados Unidos):

Si bien un estimado confiable de la inversión necesaria requiere tener disponible un proyecto terminado, una idea aproximada del mismo puede lograrse utilizando factores generales.

	EDIFICIO	EQUIPOS Y SERVICIOS
a) Laboratorios de Investigación y Desarrollo en Biotecnología		
Oficinas (administración y sociales 440 m ²)	440,000	60,000
Laboratorios (360 m ²)	360,000	540,000
sub-total	800,000	600,000
 TOTAL (a)	 1,400,000	

	EDIFICIO	EQUIPOS Y SERVICIOS
b) Laboratorios de Ingeniería Genética		
Oficinas (administración y sociales 300 m ²)	300,000	60,000
Laboratorios (240 m ²)	240,000	360,000
sub-total	540,000	420,000
TOTAL (b)		960,000
TOTAL GENERAL (a + b)		2,360,000

Costo operacional (en dólares de Estados Unidos/por año):

a) Laboratorios de Investigación y Desarrollo en biotecnología

Salarios (30 personas)	Variables según el país
Amortización	120,000
Materias primas, material de vidrio, energía, vapor, agua, etc.	300,000
TOTAL (a)	420,000
	+ salarios

b) Laboratorios de Ingeniería Genética

Salarios (18 personas)	Variables según el país
Amortización	100,000
Materias primas, material de vidrio, energía, vapor, agua, etc.	300,000
TOTAL (b)	400,000
	+ salarios
TOTAL GENERAL (a + b)	820,000
	+ salarios

b.2.7.- Criterios para el establecimiento del Centro Sub-Regional Andino de Biotecnología e Ingeniería Genética:

La misión ha propuesto el establecimiento de un Centro de Investigación y Desarrollo en el Area Andina, considerando que existen acuerdos de desarrollo tecnológico y políticas comunes entre los países del Grupo Andino en la estructura del Acuerdo de Cartagena "constituyendo una situación ideal para proyectos comunes en biotecnología en esta sub-región".

Algunos criterios generales que deben no obstante tenerse en cuenta para decidir la estructura del Centro se enuncian a continuación:

- a) El Centro de Biotecnología deberá estar localizado en un edificio nuevo o adaptar alguno expresamente, dado que la misión no ha identificado en la sub-región una estructura físicamente adecuada a los requerimientos del trabajo que debería desarrollarse en el mismo.

El laboratorio de Ingeniería Genética propuesto, podría estar integrado al Centro de Biotecnología, pero como ya quedó expresado podría funcionar físicamente separado del mismo.

- b) No existen contraindicaciones para la construcción de un nuevo Centro en el edificio de una institución ya existente (académica, gubernamental o independiente) pero el mismo debe ser legal y técnicamente autónomo.
- c) El Centro debe ser instalado en un país en el cual se den las siguientes condiciones:

- 1) Tener un interés, claramente expresado por su respectivo gobierno, sus entidades académicas e industriales, en el desarrollo de biotecnología para la producción futura de antibióticos y otras sustancias de uso medicinal.
 - 2) Demostrar su interés a través de la decisión de contribuir económicamente en la inversión y en los gastos de operación.
 - 3) Poder garantizar la naturaleza sub-regional del Centro en términos de objetivos y programas.
 - 4) No tener limitaciones legales acerca de la inmigración de personal a y de otros países de la sub-región.
- d) El Centro debe ser dirigido y administrado por personal con suficiente experiencia en biotecnología, preferentemente con reputación internacional o al menos sub-regional en las disciplinas involucradas. El personal debe tener experiencia previa en operaciones de biotecnología industrial.

La sección de Ingeniería Genética debe ser dirigida y administrada por personal de alto nivel científico con experiencia previa adquirida en laboratorios que ya han trabajado en esta disciplina.

- e) **Es necesario el reconocimiento del carácter sub - regional del Centro por los gobiernos de los distintos países de la región. Esta condición es indispensable para lograr el mayor provecho de los servicios que puede brindar el mismo al desarrollo de la sub-region.**

- f) El Centro deberá estar realmente orientado a los programas industriales para lograr su propio mantenimiento financiero luego de los cinco años de operación.

b.2.8.- Implicancias de la legislación de propiedad industrial sobre el establecimiento y operación de un Centro Sub-Regional Andino:

Las implicancias de la legislación de propiedad industrial sobre el establecimiento y funcionamiento de un Centro como el sugerido para el Area Andina, requiere considerar dos aspectos principales:

- a) Las limitaciones que pueden derivarse del reconocimiento de patentes, donde el mismo existe.
- b) Las posibilidades de una eventual protección de los resultados innovativos alcanzados por el Centro.

Estos dos puntos son considerados con algún detalle a continuación.

1.- Limitaciones emergentes de la legislación de patentes

El impacto que la legislación de patentes puede tener sobre las actividades del Centro depende básicamente de tres factores: i) el grado de protección patentaria existente; ii) el tipo de tecnología y productos de que el Centro se ocupe y iii) la naturaleza de las actividades que desarrolle.

Con relación al primer punto, en ninguno de los países del Grupo Andino existe protección para los productos farmacéuticos. Más aún, en Ecuador y aparentemente en la práctica en el Perú, no son patentables los procedimientos farmacéuticos.

Por otra parte, en los países que han incorporado la Decisión 85, es claro que las patentes no confieren un monopolio de importación en favor de su titular. Por ende, éste no puede impedir la importación por terceros de los productos patentados o fabricados con un procedimiento patentado. Esto último se aplica también con relación a Bolivia.

Finalmente, en todos los países del Grupo existen disposiciones acerca de la explotación de las patentes, incluyendo su caducidad por falta de uso adecuado, o la concesión de licencias obligatorias. Estas últimas proceden también bajo la Decisión 85 para el caso de invenciones que interesen a la salud pública.

En suma, el exámen realizado de la legislación de patentes evidencia que, debido al alcance restringido de la protección conferida, y a las medidas defensivas de la economía nacional adoptadas, aquélla no constituirá en general un obstáculo serio para el establecimiento y operación de un Centro como el propuesto para el Grupo. Por cierto que desde el punto de vista de ausencia de restricciones, la situación ideal se presenta en aquellos países donde no se reconocen patentes ni de productos ni de procedimientos farmacéuticos.

La elección del tipo de tecnologías y productos con que trabajará el Centro tiene también obvias implicancias sobre el tema tratado aquí. En efecto, en tanto aquél se ocupe de procesos cuyas patentes ya han vencido en el respectivo país, la invención alguna vez patentada pertenece ya al dominio público, y por lo tanto su uso es completamente libre. Si el Centro iniciara, en cambio, actividades relativas a procesos con patentes en vigor (ello quiere decir debidamente registradas en el

país donde el Centro opere, y que hubieren sido explotadas a fin de evitar su caducidad) la incidencia de aquéllas dependerá del tipo de actividad que se encare, esto es, meramente investigación y desarrollo, producción, importación o exportación del producto, o adquisición de la tecnología correspondiente.

En lo que respecta a las actividades de investigación y desarrollo, la existencia de protección patentaria no afectaría el derecho del Centro a utilizar las invenciones de que se trate con fines experimentales.

Si se encara la producción de drogas, visto el alcance de la protección patentaria existente, sólo podrían encontrarse limitaciones si el procedimiento utilizado estuviera cubierto por una patente en vigor. En este caso, podría recurrirse a una licencia contractualmente convenida con el titular o bien recurrir, en los países donde rige la Decisión 85, a las licencias obligatorias que ella contempla.

La importación de insumos requeridos por las actividades del Centro no encontraría en general inconvenientes desde el punto de vista de la legislación de patentes, ya que la Decisión 85 en forma expresa, y al menos en Bolivia en la práctica, no se reconoce al titular de la patente un monopolio de importación. Venezuela es el único país donde el titular de una patente de procedimiento podría excluir la importación por terceros del producto fabricado con el procedimiento patentado.

En cuanto a la posible exportación de drogas eventualmente producidas por el Centro a otros países de la sub-región, se aplica lo expresado en el párrafo precedente.

Finalmente, si el Centro requiriera la importación de tecnologías de titulares del exterior, la existencia de protección patentaria sobre las mismas representaría un factor de negociación importante para los intereses del eventual proveedor. Sin embargo, este mayor poder de negociación es en buena medida compensado en el ámbito del Grupo, en primer lugar, debido a la aplicación de la Decisión 24, que establece un régimen para el control de los contratos de licencia y transferencia de tecnología, incluyendo el de los precios pagados y de las cláusulas restrictivas que pueden aparecer en aquellos. En segundo lugar, y según se observó antes, la posibilidad de recurrir a licencias obligatorias en caso de no llegarse a un acuerdo con el titular, favorece sensiblemente la posición negociadora de la parte receptora.

2.- Protección de resultados inventivos

Es probable que, al menos en una etapa inicial, los resultados innovativos que puedan ser alcanzados por el Centro constituyen principalmente mejoras o adaptaciones de tecnologías ya conocidas. Por lo tanto, la posibilidad de registrar patentes en el país donde el Centro se localice no es un factor decisivo en cuanto a su eventual localización.

Debe advertirse que, de acuerdo con la Decisión 85, para ser patentable una invención debe tener carácter industrial, ser novedosa, y además, tener "altura inventiva", es decir no debe derivarse de manera evidente del estado de la técnica. En Bolivia se exige "originalidad" a las invenciones farmacéuticas.

Por otra parte, es de tener en cuenta que dado el carácter territorial de los derechos de patente (es decir, que su validez

se limita al país donde ha sido otorgada) la eventual protección de una invención en el país donde se localice el Centro no es suficiente para prevenir la copia o uso de la invención en otros países en donde no se hubiera solicitado y obtenido también la respectiva protección (si es reconocida). Con relación a este último aspecto la Decisión 85 confiere un derecho de prioridad para solicitar patentes pedidas en uno de los países miembros del Grupo en otros países miembros. Asimismo, el patentamiento al interior de la sub-región puede ser facilitada por la pertenencia de todos los países miembros a la Convención Bolivariana sobre Patentes y Privilegios de Invención de 1911.

En suma, la posibilidad de patentar los resultados innovativos eventualmente alcanzados por el Centro no parece una posibilidad actual, tanto por el tipo de actividades que una primera etapa podría presumiblemente realizar el Centro, por el restringido campo de patentabilidad existente en el área farmacéutica como por los relativamente altos requisitos de patentabilidad requeridos en la mayoría de los países del Grupo.

Conviene añadir, sin embargo, que en el caso del Perú la ley regula de manera expresa la protección de "procedimientos tecnológicos" que no son objeto de patentes. Este es el único país donde se encuentra una legislación de esta naturaleza. Por "procedimiento tecnológico" se entiende un conocimiento tecnológico secreto constituido por procedimientos de fabricación, producción y empleo de técnicas industriales, que son resultado de la experiencia de su titular (se excluyen la habilidad manual o aptitud personal de los trabajadores).

3.- Transferencia de tecnología

a) Importación de tecnología:

A los efectos de llevar a cabo sus tareas, el Centro puede requerir, como se indicó antes, la importación de tecnologías del exterior. También es posible que deba asistir o asesorar a empresas de la sub-región en operaciones de tal naturaleza.

La Decisión 24 prevee un marco legal mínimo para el encuadramiento de los contratos que se realicen. Su observancia comporta principalmente la desagregación del precio a ser pagado, la evaluación por el organismo competente del nivel de éste último, y la supresión de cláusulas restrictivas. Existen otros aspectos contractuales de importancia no regulados específicamente por aquella Decisión que deberían ser debidamente tomados en cuenta a fin de asegurar una efectiva y satisfactoria transferencia de tecnología. Con relación en particular a las tecnologías para la fabricación de antibióticos pueden señalarse los siguientes aspectos*:

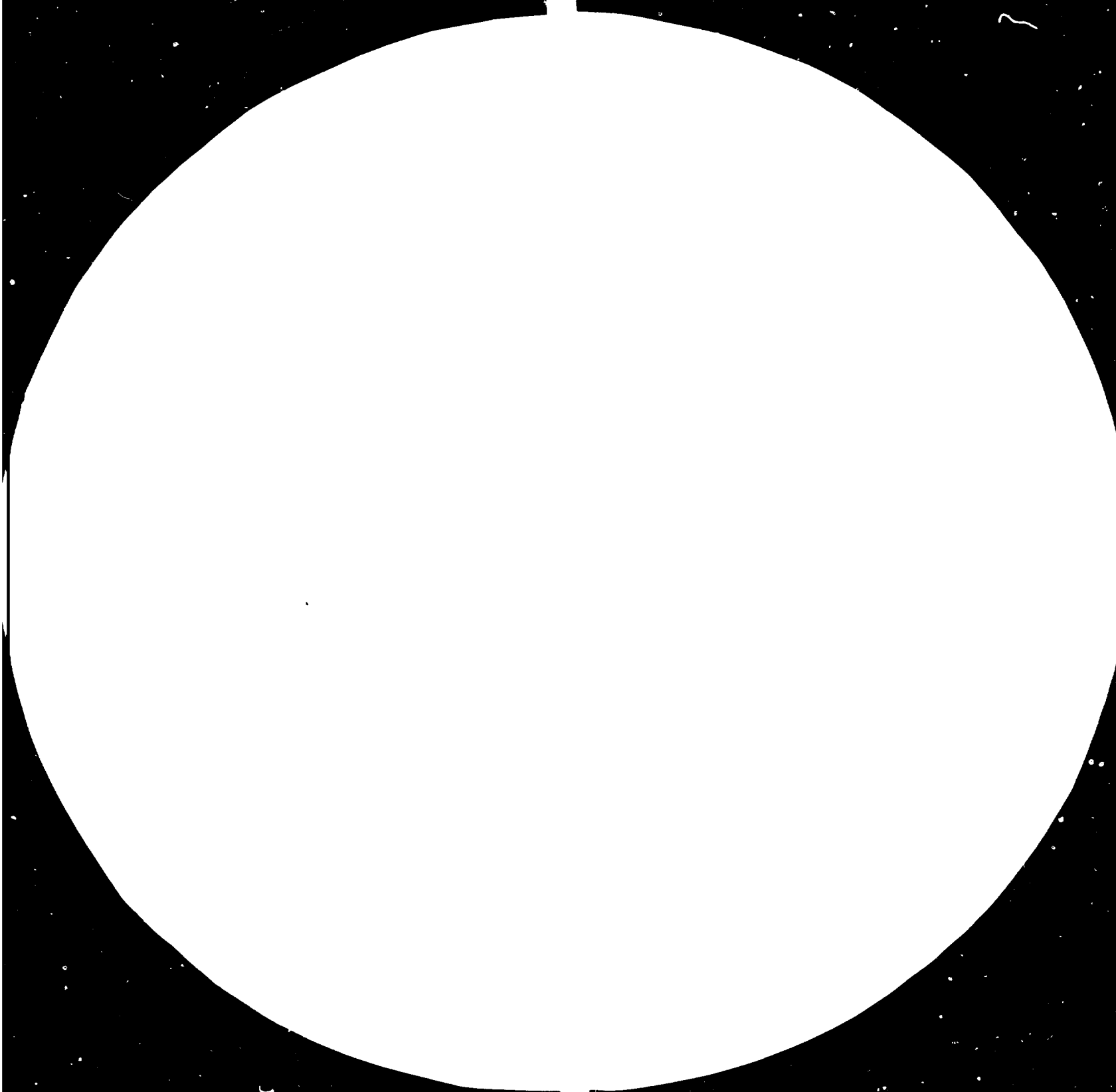
I) Fase precontractual:

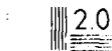
La negociación de un contrato de transferencia de tecnología para la fabricación de antibióticos puede estar precedida de una etapa preliminar en la cual el potencial proveedor transmite al potencial receptor información general acerca del proceso que posee y cuyo conocimiento está dispuesto a ceder.

* Esta exposición se basa en el documento UNIDO/IO.489, 4 enero de 1982, p. 195 a 198.

84.03.30

AD.85.03





Resolution Test Chart
1.0 1.1 1.25 1.4 1.6 1.8 2.0 2.2 2.5 2.8

En este caso, es común suscribir un "acuerdo de confidencialidad" cuyo objeto es, únicamente, la comunicación de tal información, la que el potencial receptor debe mantener bajo secreto. Dicha información debe permitir a este último una evaluación de la tecnología que va a recibir, a través de un perfil general de la variedad, incluyendo indicaciones sobre los standards de calidad del producto, la productividad a obtenerse, si requiere o no equipos especiales, la estabilidad del proceso y algunos elementos del arte de fabricación.

En la fase precontractual el potencial receptor debería, por su parte suministrar al proveedor información acerca de los equipos y materias primas que utilizaría y sobre otras condiciones generales que puedan afectar la aplicación del proceso.

II) Fase contractual:

Se aplica la mayor parte de las consideraciones realizadas en el documento discutido durante la 1ª Reunión de Consulta sobre la Industria Farmacéutica, ID/WG. 331/3, "Preparation of Guidelines. Background paper" (23 september 1980). Los acuerdos relativos a producción de antibióticos presentan, sin embargo, algunas características particulares que conviene destacar.

- 1.- El know-how secreto tiene un papel clave en el contrato. Si bien pueden existir patentes en vigor y por lo tanto ser necesario incluir una licencia de uso de ellos en el acuerdo, los procesos secretos constituyen un elemento sin el cual la producción no podría encararse de manera rentable. Esto se aplica también con relación a los antibióticos cuyas patentes han expirado o están por expirar y de

los cuales podría ocuparse primordialmente el Centro propuesto.

- 2.- La confidencialidad de la información transmitida será, por lo expuesto, una exigencia usual del proveedor, que el receptor deberá negociar adecuadamente, con vistas a requerir una especificación precisa de las partes de la información consideradas secretas, excluir del ámbito de las cláusulas conocimientos ya divulgados o ya poseídos por el receptor, y establecer una duración razonable de la obligación.
- 3.- Es importante que se negocien las garantías que el proveedor está dispuesto a otorgar, las que tienen algunos rasgos particulares en estos contratos. Por lo general, el proveedor debería efectuar una demostración en laboratorio (preferentemente en los del receptor, y con materias primas provistas por este último) y efectuar el starting up de la producción en la planta del receptor, garantizando el cumplimiento de determinados parámetros (consumos de materias primas, relación input/output, consumo de energía, calidad del producto obtenido según los standards aceptados en el contrato, etc.), en cierto número de batches. El incumplimiento de estas garantías debería normalmente dar lugar a la rescisión del contrato, ya que el receptor no podría ser obligado a mantener una relación contractual que no satisface las condiciones técnicas y económicas acordadas.
- 4.- En general, las empresas que eventualmente pueden transferir tecnologías sobre antibióticos, no son productores de intermediarios. La cláusula de compras atadas sería, en

principio, infrecuente en estos contratos. Sin embargo, el proveedor podría procurar que el cumplimiento de la garantía esté condicionado a que la provisión de aquéllos sea efectuada por determinado productor. En realidad, si las materias primas suministradas por el receptor cumplen con las especificaciones del proveedor, no existen razones para admitir tal exigencia.

- 5.- El entrenamiento y definición de las tareas del personal a cargo de la fermentación es un aspecto importante del contrato. Hay ciertas aptitudes y conocimiento del técnico experimentado que no pueden sino transmitirse a través de las demostraciones y la comunicación personal.
- 6.- En adición, puede ser recomendable acordar la prestación de asistencia técnica por parte del proveedor, por un período razonable. Así, es improbable que, después de un año de operación, se presenten problemas no ocurridos en este período, el que podría ser un plazo adecuado para la duración de esta obligación. Cuando la producción no es continua, puede ser preferible que la obligación de asistencia técnica perdure hasta tanto se haya producido una determinada cantidad del producto.
- 7.- El precio por la tecnología transferida puede pactarse como lump sum (en una o varias cuotas) o como regalía (sobre precio de venta o según el monto producido). Lo habitual parecería ser un pago inicial, al recibir el know-how, más pagos adicionales o una regalía por la duración del contrato.
- 8.- Como se dijo en el punto 6, desde el punto de vista técnico, un año puede ser suficiente para corregir defectos que

surjan en la producción, pero una duración mayor del contrato puede pactarse a los efectos del cálculo de una regalía y el mantenimiento de la obligación de confidencialidad.

b) Transmisión de tecnologías a terceros:

Las tecnologías desarrolladas por el Centro deberán beneficiar en la mayor medida posible los sectores público y privado de los países miembros. Para ello, sería necesario garantizar la más amplia difusión de esos conocimientos, sin perjuicio de asegurar la recuperación, vía regalías, de todo o parte de los costos incurridos en su desarrollo.

En este sentido, los acuerdos constitutivos del Centro deberían determinar las modalidades bajo las que los países o instituciones participantes tendrán acceso a los resultados alcanzados, y en las que podrán ser transferidas a terceros interesados.

CAPITULO IV

C.- Nivel internacional

Es preciso enfatizar nuevamente que la biotecnología, en sus aplicaciones presentes y en las posibilidades futuras, está jugando un relevante papel en la producción industrial de sustancias de interés médico y consecuentemente en los programas sociales de salud. El impacto negativo de las diferencias tecnológicas en este campo entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo, debe ser materia de real preocupación para los organismos internacionales involucrados en programas de ayuda tecnológica a países en desarrollo.

Respecto de la sub-región visitada, el nivel biotecnológico, aparece verdaderamente diferente de país a país y es en general insuficiente para el cumplimiento de las necesidades presentes y futuras de productos terapéuticos obtenidos por fermentación.

Se recomienda a los gobiernos de los distintos países de la región, tomar medidas inmediatas para implementar programas de educación e investigación en el área de disciplinas relacionadas a la biotecnología y organizar sus recursos humanos y técnicos, si es necesario con la colaboración de organismos internacionales.

En particular la misión sugiere que deben ser apoyados tanto financieramente como técnicamente los proyectos antes mencionados.

Los organismos internacionales deberían catalizar también proyectos de algunos países en forma individual como el presentado por Perú que propone la instalación de laboratorios de investigación y desarrollo en biotecnología orientados hacia la producción de antibióticos.

Si bien se recomienda el establecimiento de un Centro en la Sub-sub-región andina, por las características particulares antes mencionadas, el espíritu del proyecto prevé que aquél brinde sus servicios a todos los países miembros de la sub-región visitada, de la misma manera que se recomienda para el Centro de Información y Coordinación.

Este punto, como es obvio, es de capital importancia, si se tiene en cuenta la necesidad de equiparar los conocimientos tecnológicos de la región con los de los países desarrollados en un plazo relativamente breve.

De los Centros propuestos por la misión se ha incluido en este informe una aproximada evaluación de la inversión, que sirva como base para los responsables de la financiación del proyecto, ya sea de los organismos internacionales como los gobiernos que deberían asegurar su funcionamiento.

A) APUNTES SOBRE LA DISTRIBUCION REFERENTE A LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE BIOTECNOLOGIA

A.1 - GENERALIDADES

- Los laboratorios estarán ubicados en un edificio con un área cubierta de 600 m² aproximadamente (28.80 metros x 20.40 metros).
- El tamaño del edificio ha sido proyectado tomando en cuenta un enrejado de 1.20 metros (en las divisiones internas y estructurales).

Esta elección ofrece la posibilidad de contar con dimensiones standard con respecto a la armazón estructural, las paredes del perímetro y las divisiones interiores lo cual posibilitará ampliaciones futuras y/o modificaciones en la distribución.

A.2 - SUPERFICIES Y AREAS CUBICAS

A.2.1 - El tamaño de las áreas será el siguiente :

- Oficina del gerente, oficinas administrativas, biblioteca y salón de reuniones 175 m²
- Laboratorio de microbiología, genética y fermentación 180 m²
- Laboratorio de química y bioquímica 65 m²
- Laboratorio analítico 65 m²
- Cuarto de esterilización y lavado de material de vidrio 60 m²
- Area de suministro de servicios 190 m²

- Cuartos de almacenaje	80 m ²
- Pasillos, corredores, cuarto para visitantes, servicios sanitarios, escaleras, áreas de material técnico, etc.	385 m ²
Área total	<u>1,200 m²</u> =====

A.2.2 - El área cúbica total del edificio es de 5,000 m³ aproximadamente.

A.3 PRINCIPALES PECULIARIDADES DE LOS LABORATORIOS

- El edificio consiste en dos niveles que se comunican por medio de una escalera, un ascensor y un montacargas.

A.3.1. El nivel "0" está proyectado en dos niveles diferentes :

- El nivel + 0.10 consta de un centro generador de energía eléctrica, el cuarto de calderas, el equipo productor de aire comprimido y de desionización de agua, las unidades de aire acondicionado central y el taller mecánico.
- El nivel + 1.00 consiste en un almacén principal, el salón, la sala de visitantes, la oficina del gerente, la oficina administrativa, la biblioteca y la sala de reuniones.

- En el núcleo (interior) de este nivel se encuentran el sistema de aire acondicionado, los servicios sanitarios y los archivos.

A.3.2 El nivel "1" (+5.10) consiste en lo siguiente :

- Cuarto de almacenaje de materiales y de equipo de tamaño menor el cual se comunica con el montacargas del cuarto principal de almacenaje.
- El área de laboratorios está sub-dividida como sigue :
 - Departamento de microbiología y genética (cuartos para laboratorio, preparación de medios, cuartos estériles, termostáticos y de cepas)
 - Cuarto de fermentación
 - Departamento de bioquímica y de química orgánica
 - Departamento analítico
 - El núcleo central (interior) consiste en :
 - Servicios sanitarios y vestuarios
 - Cuarto para lavado de material de vidrio
 - Cuarto de esterilización
 - Cuarto termostático
 - Cuarto de cepas

A.4 POSIBLES AMPLIACIONES

La distribución ha sido llevada a cabo considerando la posibilidad de futuras ampliaciones (tanto en la altura como en la longitud)

De hecho la dimensión del edificio y su distribución ofrecen la oportunidad de construir una planta piloto en una segunda etapa. Es también posible ampliarlo construyendo otro nivel apropiado para otros laboratorios como por ejemplo, los de ingeniería genética. En este caso sería posible utilizar las mismas facilidades y el mismo departamento administrativo ya existente.

B) APUNTES RELATIVOS A LA DISTRIBUCION DE LOS LABORATORIOS DE INGENIERIA GENETICA.

B.1 - GENERALIDADES

- Los laboratorios están ubicados en un edificio con un área cubierta de 490 m² aproximadamente (24.00 metros x 20.40 metros)
- El tamaño del edificio ha sido proyectado considerando un enrejado de 1.20 metros (en las divisiones interiores y estructurales)
- Esta elección ofrece la posibilidad de contar con dimensiones standard con respecto a la armazón estructural, las paredes del perímetro y las divisiones interiores lo cual posibilitará ampliaciones futuras y/o modificaciones en la distribución.

B.2 SUPERFICIES Y AREAS CUBICAS

B.2.1 - Las superficies son las siguientes :

- Oficina del gerente, oficinas administrativas, biblioteca y sala de reuniones	150m ²
- Laboratorio de genética molecular	80 m ²
- Laboratorio de inmunología y anticuerpos	70 m ²
- Laboratorio de ácidos nucleicos y proteínas	70 m ²
- Cuarto de esterilización y de lavado de material de vidrio y cuartos estériles ordinarios	85 m ²
- Area de producción de suministros	140 m ²
- Cuartos de almacenaje	60 m ²
- Salón, corredores, sala de visitantes, servicios sanitarios, escaleras, áreas cúbicas técnicas, etc.	<u>325 m²</u>
Superficie total	<u>980 m²</u> =====

B.2.2 El área cúbica total del edificio es de 4,100 m³ aproximadamente.

B.3 PRINCIPALES PECULIARIDADES DE LOS LABORATORIOS

- El edificio consiste en dos niveles que se comunican por una escalera y un montacargas.
- B.3.1 - El nivel "0" ha sido proyectado en dos niveles diferentes :
- El nivel + 0.10 consiste en un centro generador de energía eléctrica, el cuarto de calderas, el equipo productor de aire comprimido y de desionización de agua, las unidades de aire acondicionado central y el taller mecánico.
 - El nivel + 1.00 consta de un almacén principal, el salón, la sala de visitantes, la oficina del gerente, las oficinas administrativas, la biblioteca y la sala de reuniones.
 - En el núcleo(interior) de este nivel se encuentra el sistema de aire acondicionado, los servicios sanitarios y los archivos.
- B.3.2 - El nivel "1" (+5.10) consta de :
- Cuarto de almacenaje de materiales y de equipo de tamaño menor el cual se comunica con el montacargas de del cuarto principal de almacenaje
 - El área de laboratorios está sub-dividida como sigue :
 - Departamento de genética molecular

- Laboratorio de ácidos nucleicos y proteínas.
- Cuartos estériles ordinarios

El núcleo (interior) consiste de :

- Servicios sanitarios y vestuarios
- Cuarto de lavado de material de vidrio
- Cuarto de esterilización

B.4 POSIBLES AMPLIACIONES

- La distribución ha sido llevada a cabo considerando la posibilidad de ampliaciones futuras (tanto en la altura como en la longitud) . De hecho la dimensión del edificio y su distribución ofrecen la oportunidad de construir una planta piloto en una segunda etapa. Es también posible ampliarlo construyendo otro nivel apropiado para otros laboratorios. En este caso sería posible utilizar las mismas facilidades y el mismo departamento administrativo ya existente.

ESTIMADO DE COSTO

Los costos siguientes han sido estimados para llevar a cabo la construcción de los laboratorios arriba mencionados :

<u>LABORATORIO "A"</u>	Dólares U.S.A.
- Construcción civil	480,000
- Plantas eléctricas	144,000
- Plantas mecánicas	128,000
- Sistema de aire acondicionado	160,000
- Equipo y mobiliario (*)	600,000
	<hr/>
	1,512,000

(*) Según evaluación de expertos

LABORATORIO "B"

Dólares U.S.A.

- Construcción civil	400,000
- Plantas eléctricas	120,000
- Plantas mecánicas	106,000
- Sistema de aire acondicionado	134,000
- Equipo y mobiliario (*)	420,000

 1.180,000
DURACION DE LA CONSTRUCCION

Entre 15 y 18 meses es el tiempo requerido para construir cada unidad-laboratorio. Este período puede prolongarse de acuerdo con las condiciones climáticas y otras contingencias locales.

MATERIALES DE CONSTRUCCION

- La construcción de los edificios ha sido prevista con estructuras de concreto reforzado la cual sería llevada a cabo con el sistema usual o utilizando material prefabricado.
- Las paredes divisorias se han previsto con paneles prefabricados de concreto liviano del tipo que se encuentra fácilmente en el mercado.
- Sería conveniente proyectar las columnas y los cimientos a fin de aumentar los pesos del edificio.

(*) Según evaluación de expertos

- Los tabiques internos se han previsto con paredes prefabricadas hechas de aluminio y de paneles de plásticos laminados y/o vidrio.
- Algunos cuartos han sido previstos con material aislante a prueba de ruidos (por ejemplo, los cuartos termostáticos, las salas de reuniones, etc.)
- El piso de los laboratorios será de "gres" y los techos falsos de piezas de aluminio o de material plástico.
- Evitar los falsos techos y el techo en si contempla en la instalación de los conductos de aire.
- Todos los laboratorios tendrán aire acondicionado (aire primario y ventiladores con serpentines)
- Se tomará un cuidado especial en los cuartos que requieran una limpieza especial (estériles); el sistema de aire acondicionado se contempla con filtros absolutos y además los materiales de construcción y de acabado serán del tipo más adecuado para asegurar la protección interior del ambiente externo.
- Otras facilidades tales como : vestuarios, servicios sanitarios, etc., se anticipan según los standards más rigurosos.

Milán, 2 de diciembre de 1981

NOTAS SOBRE LOS PLANOS DE DISTRIBUCIÓN EN PLANTA DEL
CENTRO DE INVESTIGACIONES (Anexo 3)

1) Superficies y volúmenes

1.1 - El Centro se compone de dos bloques diferentes unidos por un pasillo:

- un bloque del nivel -4m al nivel +2m, en el que se instalará la planta piloto;
- un bloque del nivel +0,00m al nivel +9m, en el que estarán ubicados los laboratorios, oficinas y servicios para el personal.

1.2 - Las superficies respectivas son:

1.2.1 - Fermentación	160 m ²
- Planta química piloto	192 m ²
- Columnas de intercambio iónico, recuperación de solventes y almacén	192 m ²
- Servicios públicos	156 m ²
- Taller y almacén mecánico	120 m ²
	—
TOTAL de la superficie ocupada por la planta piloto	820 m ² ===

Se debe tener presente que tanto el área química como la de fermentación están subdivididas en varios niveles de trabajo (véase planos No. OC-10-01; OC-10-02; OC-10-03; OC-20-01; OC-20-02).

Por consiguiente, el área considerada corresponde sólo a la proyección horizontal del área ocupada por cada departamento, sin tener en cuenta los enrejados metálicos entre niveles de trabajo.

El volumen total es el siguiente:

- Cámara de fermentación	2.080 m ³
- Planta química piloto	1.728 m ³
- Recuperación de solventes, etc.	2.496 m ³
- Servicios públicos y taller	700 m ³
	—
aproximadamente	7.000 m ³

1.2.2 - La superficie ocupada por los laboratorios de investigación es la siguiente:

- laboratorio químico y de análisis	740 m ³
- Laboratorio de microbiología (parte del cual está conectado con la planta piloto)	740 m ³
- Oficina de gerencia, administración, servicios de visitantes, etc.	277 m ³
	1.757 m ³

En las cifras anteriores están comprendidos los pasillos, escaleras y demás espacios auxiliares.

1.2.3 - A estas cifras se deben agregar unos 100 m² para la caldera y la sección de tratamiento de aguas, además de otros 300 m² para tanques, tratamiento de efluentes, etc

1.2.4 - El Centro utilizará, pues, alrededor de 2.900 m², de los que 2.500 quedan dentro del área de los dos bloques principales (superficie del suelo cubierta: 1.332 m²) y 400 en el exterior.

2) Características principales de la planta piloto:

2.1 - Los principales puntos de producción de servicios (aire comprimido, agua fría, salmuera a -20°C) están muy próximos a las instalaciones principales, o sea, dentro de la planta piloto.

Inclusive el punto principal de distribución de energía eléctrica está situado entre los dos centros de producción de servicios mencionados, a fin de reducir al mínimo los costos de distribución.

Las superficies calculadas son lo suficientemente grandes incluso para ampliaciones futuras, aunque, de llegar a producirse una ampliación, se podría ocupar además parte del área de taller.

La alternativa de situar los puntos de producción de servicios fuera del área edificada de la planta piloto resultaría mucho más costosa.

2.2 - El diseño de la planta de fermentación ha sido concebido en forma de "cascada" por dos razones:

- con miras a evitar cualquier punto muerto en la descarga de los fermentadores (con excepción del fermentador de 3.000 l en cuyo caso es inevitable bombear el caldo hacia los tanques de almacenamiento). (Nota 1).
- a fin de aprovechar el volumen de edificación que requieren los elementos largos de equipo de fermentación (fermentadores de 3.000l) para la instalación de diferentes elementos de equipo para la separación de sólidos/líquidos, sin aumentar excesivamente el área edificada ni la utilización de terreno.

2.3 - Los niveles de fermentación se utilizarán en la siguiente forma:

- nivel + 5,50: 8 fermentadores de 50 l (o 16 de 30 l) y 6 de 300 l;
- nivel + 3: base del fermentador de 300 l y parte superior del fermentador de 3.000 l; análisis controlizado y sistema de computadorización, además de un posible baño termostático para fermentadores de 5 l (con el autoclave de esterilización correspondiente).
Este nivel está directamente comunicado con el departamento microbiológico.
- nivel 0,00: tanque de almacenamiento y filtro prensa (o similar)
Este nivel está directamente comunicado con el departamento químico.
- nivel -2,50: filtros rotatorios al vacío, decantadores centrífugos, etc.
- nivel -4/ : dispositivos diversos de separación de sólidos/
-4,50 líquidos (centrifugadoras, deshidratadores de aspersion, etc.).

2.4 - La planta química está subdividida en dos niveles (+ 0,00 y + 2,50) el último de los cuales servirá de apoyo a todas las cubas de almacenamiento y mezcla, mientras que el nivel inferior estará equipado con diversos aparatos para tratamiento de líquidos, liofilizador, deshidratadores al vacío, etc.

El departamento adjunto albergará las plantas de recuperación de solventes (y está, por tanto, conectado con los tanques de almacenamiento de solventes) y el equipo químico que requiera grandes espacios verticales, como las columnas de resina para el intercambio iónico.

Este departamento estará subdividido en no menos de tres niveles: (+ 3.000, + 0,00, -4,00) para poder tener diferentes posibilidades en la organización de las operaciones.

2.5 - Próximos a la planta química (2,4) están situados los tanques de almacenamiento del caldo que se ha utilizado y de recuperación del solvente disuelto en el caldo (destilación azeotrópica o cualquier otro sistema) de modo que a la planta de tratamiento biológico final no llegue ningún solvente que contenga caldo.

2.6 - En el subsuelo se ha previsto un espacio para el taller, que es absolutamente necesario en un centro de esta índole.

El área es suficientemente espaciosa para almacenar piezas mecánicas (como barras, tuberías, láminas de hierro, etc.) y para que quede espacio adicional para la ampliación futura de los centros de producción de servicios (véase 2.1).

El acceso al taller, al nivel -4,00, se efectuará a través de una rampa descendente y se dispondrá de espacio de aparcamiento suficiente para las maniobras de los camiones.

- 2.7 - En el techo de la nave de fermentación se deben instalar aparejos de manejo muy fáciles para izar las tapas de los fermentadores, incluso las más grandes. Al calcular la resistencia del techo se deben tener en cuenta las cargas correspondientes y el espacio comprendido entre los niveles +3 y +9 debe quedar de ser posible sin columnas.
- 2.8 - Se ha supuesto que el Centro no utilizará otras instalaciones existentes, por ejemplo, una fuente externa de calefacción. En consecuencia, en el diseño se ha incluido una cámara de calderas en una instalación separada próxima al área de fermentación e integrada con el sistema de tratamiento químico del agua que se utilizará en el Centro. En el diseño se han previsto, asimismo, espacios para tanques de almacenamiento de combustible y de agua.
- 2.9 - El tratamiento de efluentes no deberá plantear problemas especiales en el Centro, dado que:
- La cantidad de efluentes sólidos será muy reducida;
 - Los efluentes gaseosos podrán plantear algún problema (malos olores) únicamente si el Centro se construye dentro de la zona urbana, en cuyo caso el problema será fácil de resolver mediante la construcción de una chimenea apropiada.
 - Los efluentes líquidos deberán ser tratados para:
 - eliminar los solventes (véase punto 2.5);
 - reducir la demanda bioquímica de oxígeno mediante tratamiento biológico;
 - eliminar cualquier traza de antibiótico en caso de que el agua deba ser vertida al sistema de tratamiento de aguas de la ciudad.

En este caso, podrían ser necesarias instalaciones de tratamiento químico complementarias. De cualquier manera, el volumen de líquidos es sumamente bajo (unos cuantos miles de litros al día).

La descarga líquida de los laboratorios químicos debe almacenarse preferentemente en tanques de acero inoxidable y el contenido se extraerá periódicamente y se enviará a empresas especializadas para la eliminación de efluentes por coacción.

3) Características principales de los laboratorios:

3.1 - Laboratorio de microbiología y genética.

Este laboratorio ocupa todo el nivel + 3,00 y está comunicado directamente con el nivel principal de la planta piloto.

Por esta razón, se ha reservado amplio espacio para la preparación y esterilización de medios de cultivo, material de vidrio, etc., para el laboratorio y la planta.

Puesto que este es el piso más importante del edificio, en él se instalarán la biblioteca y la sala de reuniones.

El área central de este piso ha sido diseñada para la instalación de servicios generales para toda la edificación (cámaras frías, instalaciones de agua destilada y desionizada) y para las necesidades específicas del laboratorio de microbiología (cámaras termostáticas, colecciones de cepas, etc.).

3.2 - Laboratorio químico

Comprende la planta química piloto y las instalaciones de separación de sólidos/líquidos del caldo fermentado.

Se ha diseñado un laboratorio químico de gran longitud y profundidad próximo a la planta química piloto, con el propósito de desarrollar la producción, a nivel de laboratorio, de penicilinas semisintéticas.

Este nivel contiene las instalaciones para el laboratorio químico y de análisis; en este caso se ha utilizado también el espacio central para la instalación de los principales elementos de equipo de investigación y análisis comunes, como balanzas, espectómetros, etc.

3.3 - Servicios comunes

Habrán lavabos en cada piso; al nivel + 0,00 se ha previsto una espaciosa sala de descanso para el personal.

En el diseño se ha incluido un tercer nivel parcial para instalar la gerencia general, las oficinas administrativas y unas cuantas salas para visitantes, consultores, etc.

Este nivel se puede ampliar de modo que abarque la misma superficie que los laboratorios.

Los tres pisos están comunicados por un ascensor y un montacargas (próximos a la escalera). Las escaleras de incendio están situadas al lado opuesto de la planta piloto.

4) Posibilidades de ampliación

En el plano No. CC-10-03 se indica el sentido en que se podrían ampliar la planta y los laboratorios, junto con un diagrama general de la forma como se podría distribuir el espacio (esta parte del diseño debe en realidad ejecutarse sólo después de haber escogido el lugar).

5) Cronograma de gastos

Véase el plano adjunto No. M-20-03.

6) Lista de elementos de equipo críticos para la planta piloto. (Nota 2).

Para que el Centro de la planta piloto comience a funcionar, se requieren, como mínimo, los siguientes elementos de equipo:

6.1 - Planta piloto: Fermentación

- 1 baño termostático para 4 fermentadores de 5 l;
- 4 fermentadores de 50 l;
- 3 fermentadores de 300 l;
- 1 fermentador de 3.000 l;
- 2 tanques de almacenamiento de 300 l y 1 de 300 l, con agitadores y camisa exterior;
- 1 autoclave para el fermentador de 5 litros y otras piezas;
- cámaras termostáticas con agitadores rotatorios;
- laboratorio microbiológico para preparación de medios de cultivo

6.2 - Planta piloto de separación de sólidos/líquidos:

- filtro prensa
- filtro de tambor rotatorio
- centrifugadora de discos
- 2 centrifugadoras de cubeta
- 1 pequeña supercentrifugadora de cubeta, con refrigeración
- 1 decantador
- filtros de cesta
- algunas cubas de 300 y 3.000 l.

6.3 - Planta piloto de extracción:

- algunas cubas de 300 y 3.000 l, con agitadores y camisa exterior
- 1 separador líquido/líquido
- 1 extractor contracorriente
- 1 evaporador al vacío

6.4 - Precipitación y cromatografía:

- evaporador de capa delgada
- varias cubas, con agitadores y camisa exterior
- algunos reactores de 100 l con revestimiento de vidrio
- columna cromatográfica de acero inoxidable
- liofilizador
- deshidratador al vacío

6.5 - Servicios auxiliares:

- equipo de recuperación de solventes (del caldo utilizado)
- tanques de almacenamiento de solventes
- tratamiento de desechos
- taller

6.6 - Servicios públicos:

- electricidad
- aire comprimido
- salmuera a -20°C
- agua del acueducto local
- agua fría a $+3^{\circ}\text{C}$
- planta de climatización
- vapor

6.7 - Varfos:

- Materias primas para el suministro de lotes durante un mínimo de tres meses o el funcionamiento continuo con un fermentador de 3.000 l.
- Repuestos de los principales elementos de equipo y para los centros de producción de servicios.
- Combustible para tres meses.

- 6.8 - Equipo de entrega a largo plazo:

- Sistema de computadora central: 8 a 12 meses
- fermentadores de 300 y 3.000 l: 4 a 6 meses
- centrifugadora de cubeta y de disco: 4 a 6 meses
- filtro de tambor rotatorio 6 meses
- recipientes diversos 4 a 6 meses
- columnas cromatográficas de acero inoxidable 8 meses
- sistema de climatización (instalado) 6 meses

Los compresores de aire, la caldera, el equipo de refrigeración y la maquinaria de taller deben estar disponibles en un plazo de tres a seis meses.

NOTA 1:

Los fermentadores de 3.000 l deben diseñarse de acuerdo con el diagrama adjunto, o sea, con elementos extensibles de modo que puedan aplicarse diversos coeficientes altura/diámetro. Además, se debe prever espacio para dos fermentadores tipo torre.

NOTA 2:

Son "críticos" tanto los elementos de equipo principales, sin los que la planta no puede funcionar, como los que requieren un plazo prolongado de entrega. Otro obstáculo podría ser la posibilidad de obtener el equipo en el país escogido para el Centro, aunque esta cuestión sólo podrá ser respondida mediante un estudio de mercado. En el caso de México parece que no hay ninguna dificultad.

LISTA DE LOS PLANOS ADJUNTOS (ANEXO 3)

- | | |
|---------------|--|
| No. 00-10-01: | Plano de planta de -4,00 y 0,00 |
| No. 00-10-02: | Plano de planta de +3,00 y +6,00 |
| No. 00-10-03: | Plano de planta de +9 y bocetos de perspectiva |
| No. 00-20-01: | Perspectiva de la cámara de fermentación |
| No. 00-20-02: | Secciones transversales |
| No. M-20-03: | Cronograma de gastos |

Fig. 6
FERMENTADOR DE COLUMNA

Todos los elementos son intercambiables; algunos de ellos están previstos de aberturas para la introducción de instrumentos de medición, como se indica en la figura.

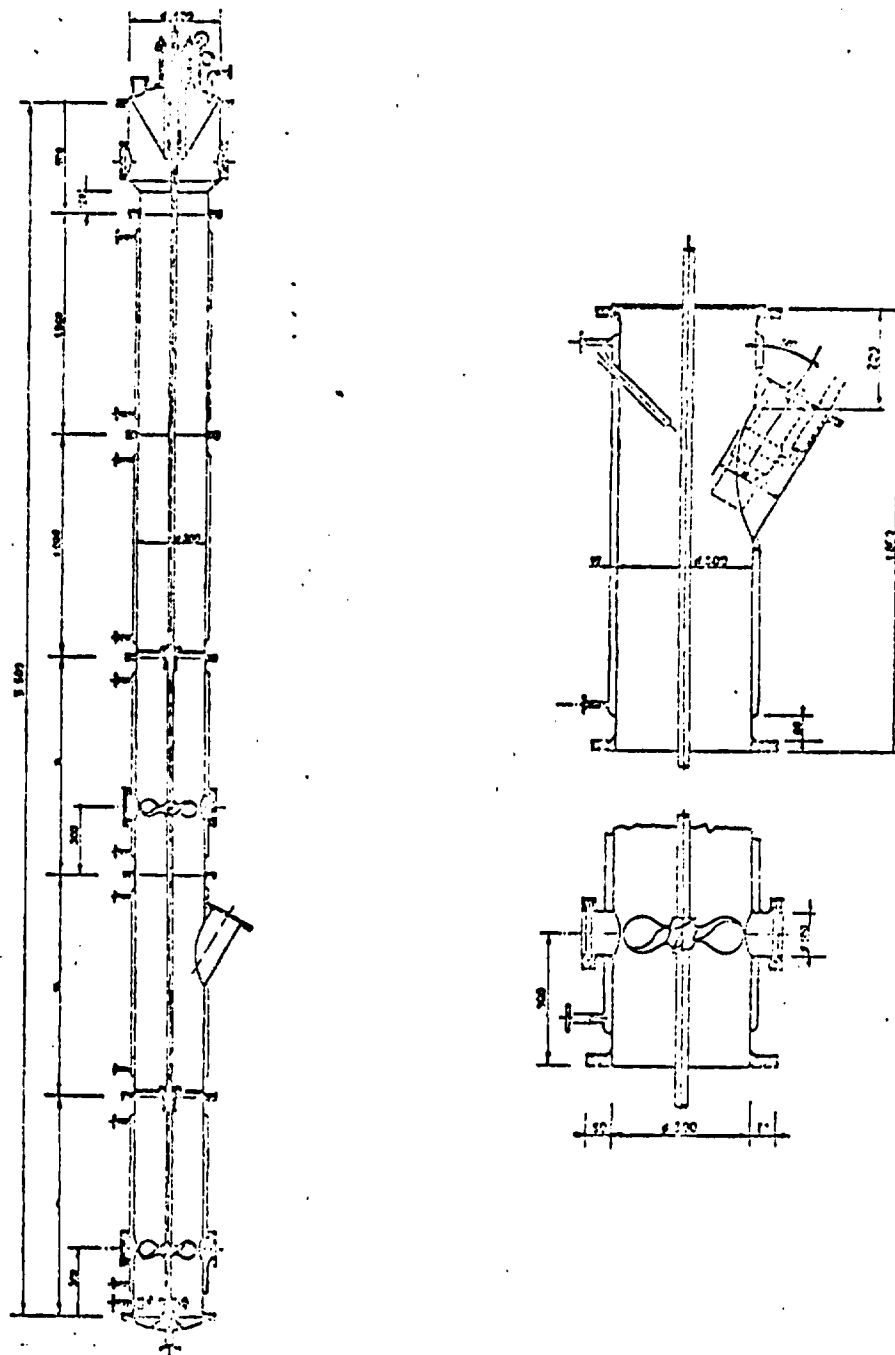
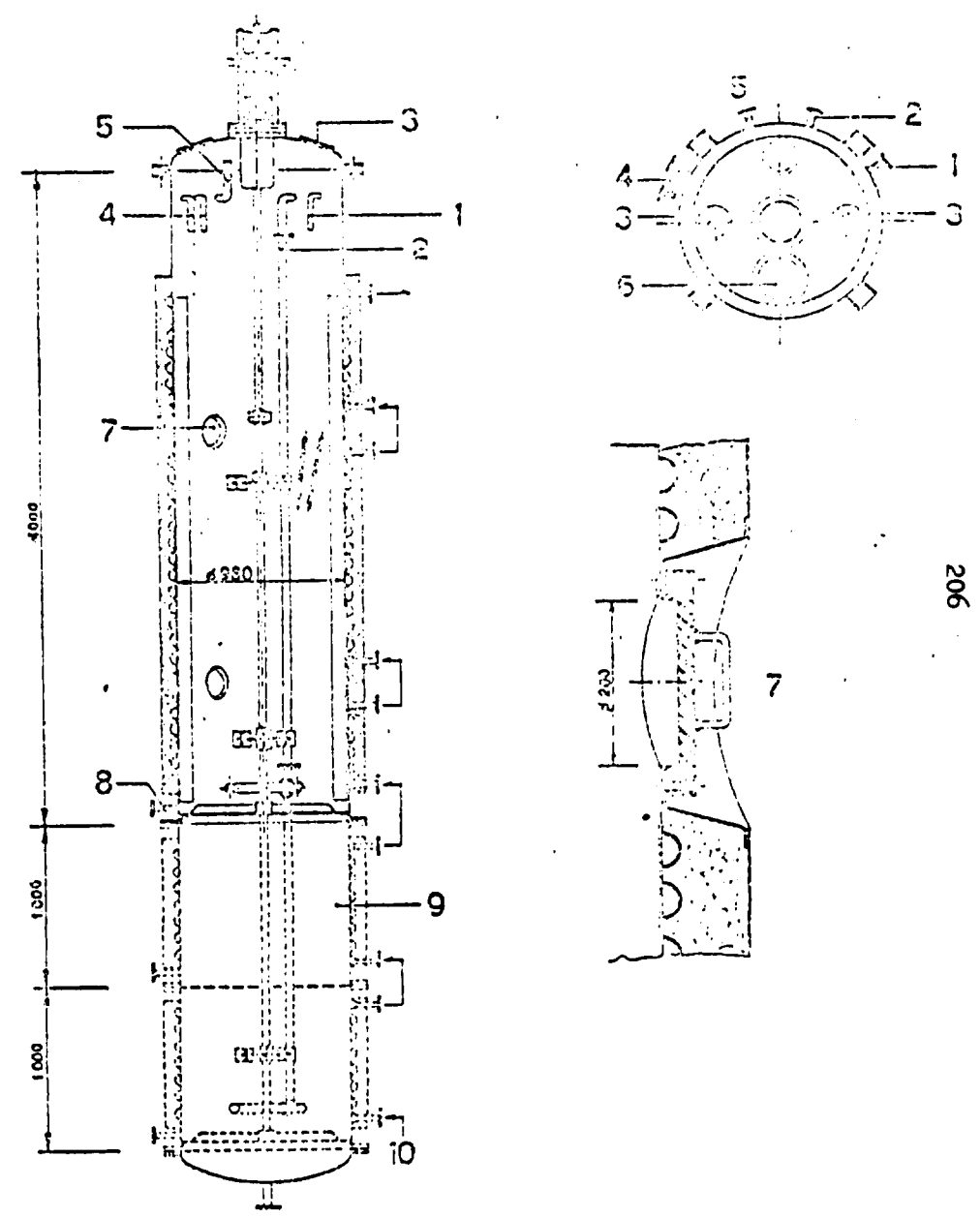
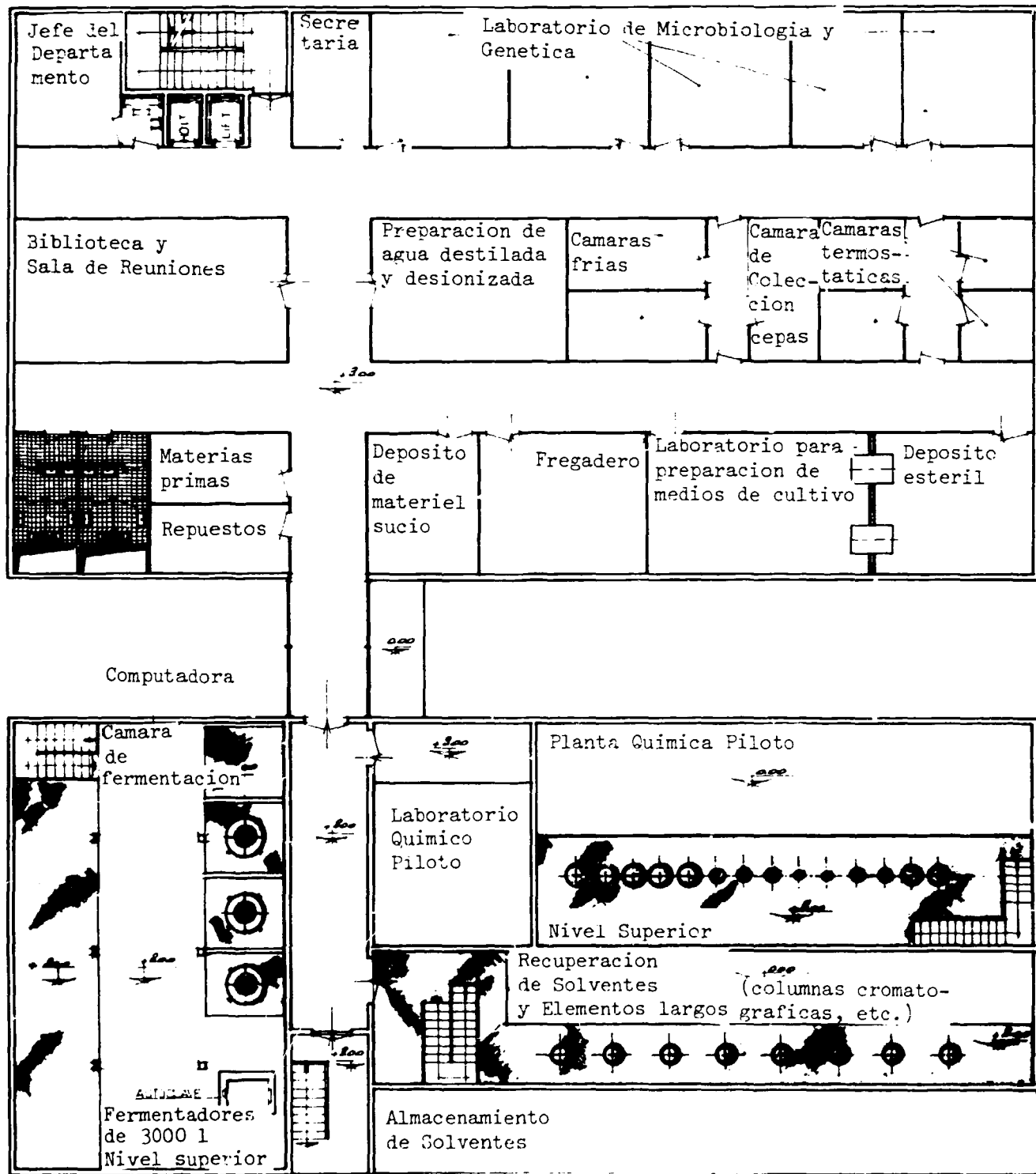


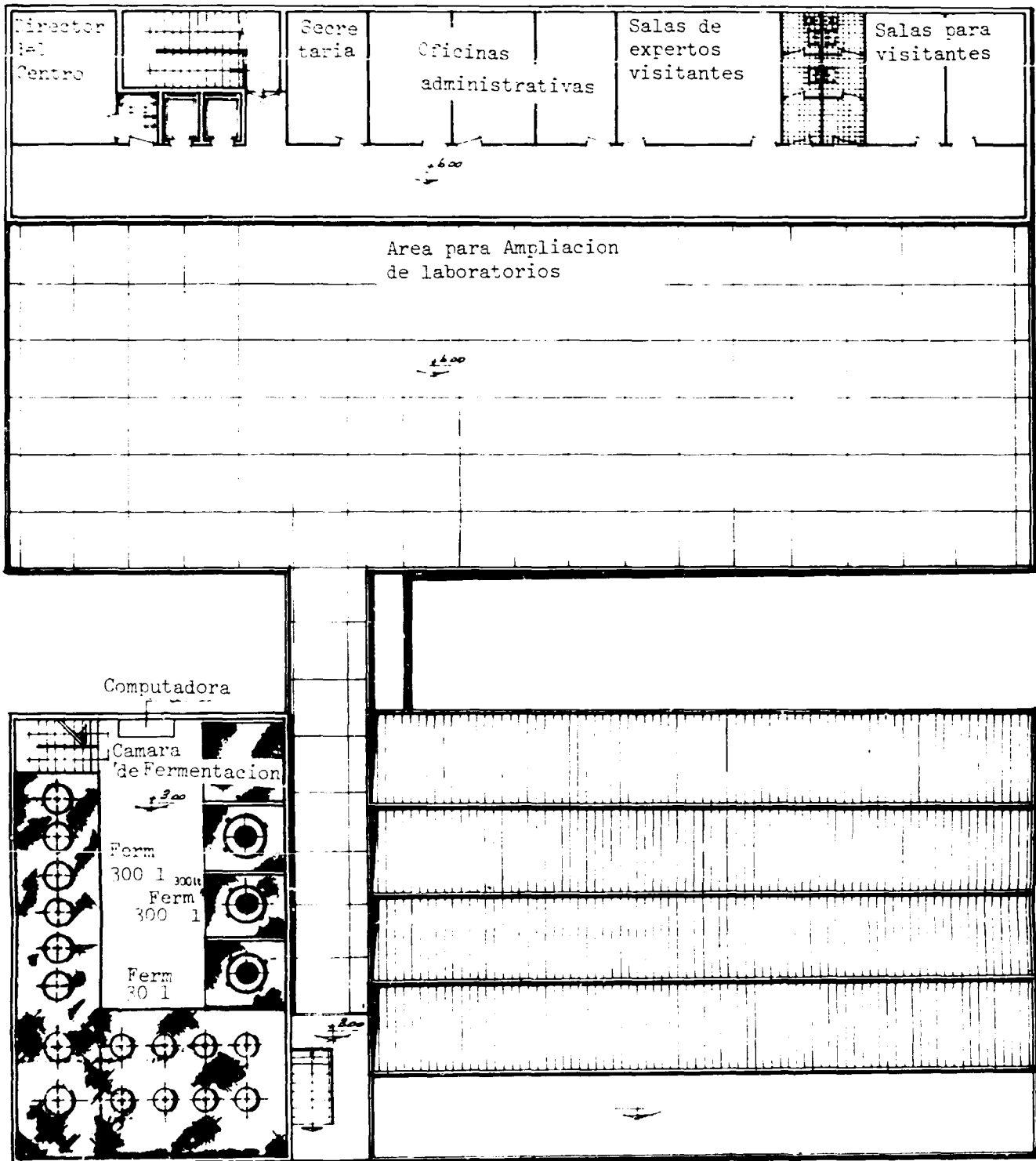
Fig. 7
 FERMENTADOR DE CAPACIDAD TOTAL DE 3.000lt
 CON ELEMENTOS EXTENSIBLES (7)

(7) CHAIN, E.B., FALINI, R., GUALANDI G.
 y RICCI, G.F., de próxima publicación





Plano del Nivel + 3,00

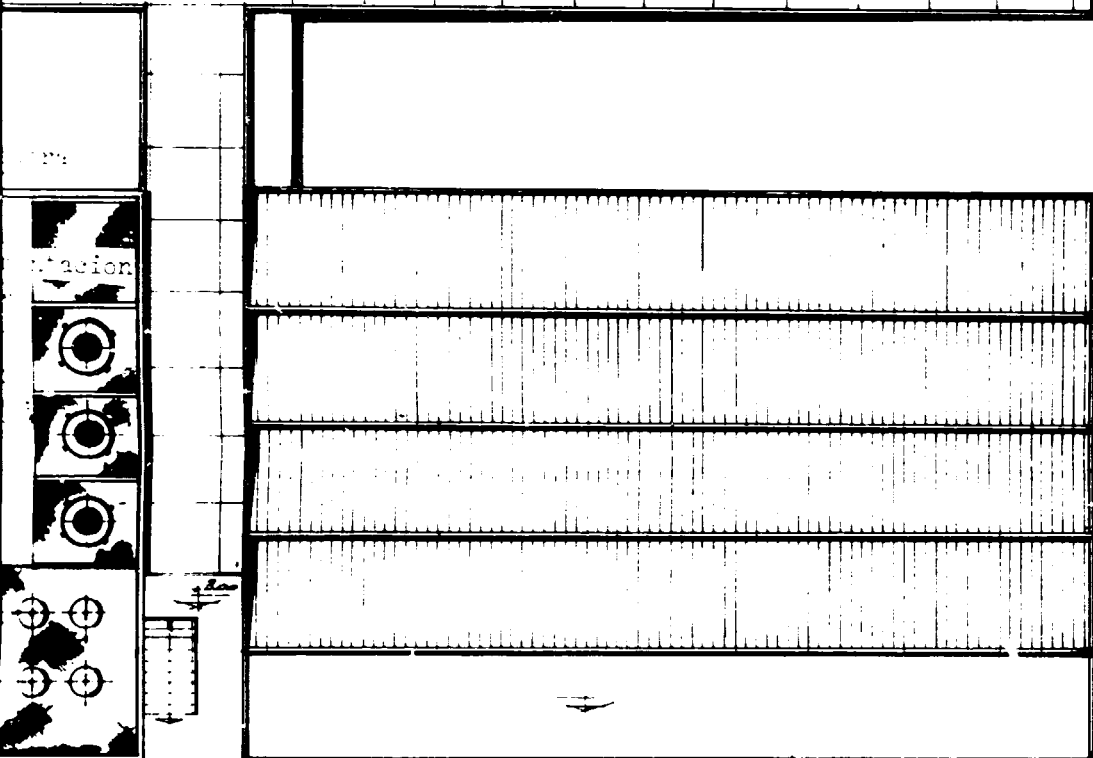


Plano del nivel + 6,00

SECTION 1

Area para Ampliacion
de laboratorios

6,00



Plano del nivel + 6,00

SECTION 2

PROF. ING. RAFFAELE FALINI

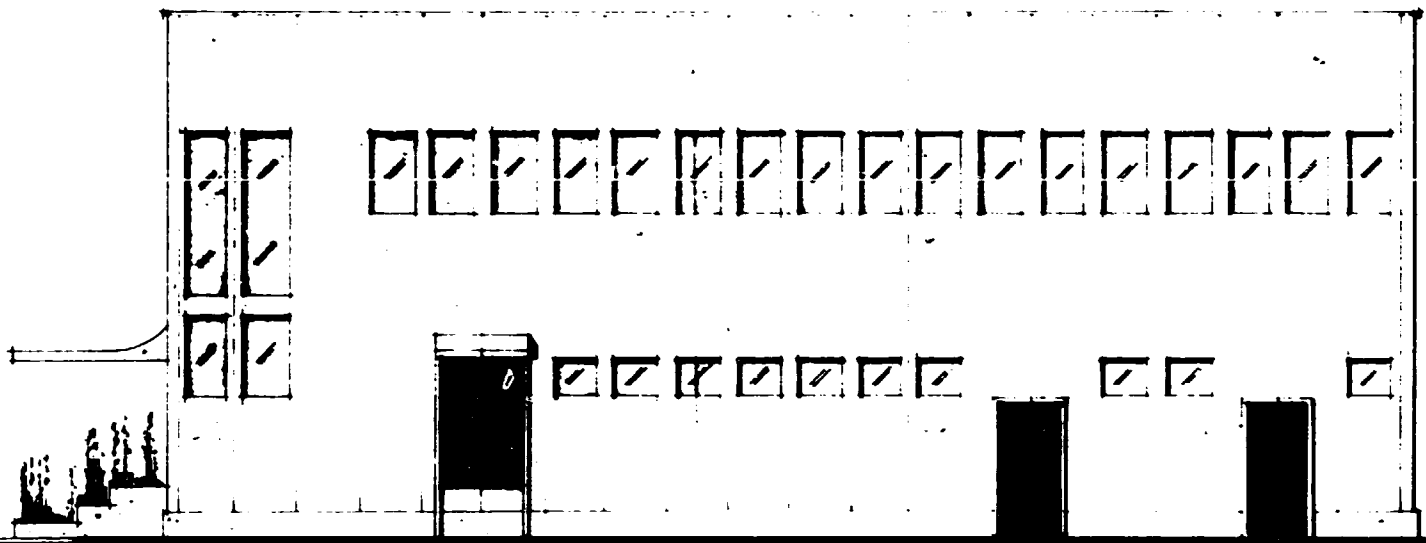
VIA SAVOVAROLA 19 - 20149 MILANO

Plano de Planta
+ 3,00 y + 6,00

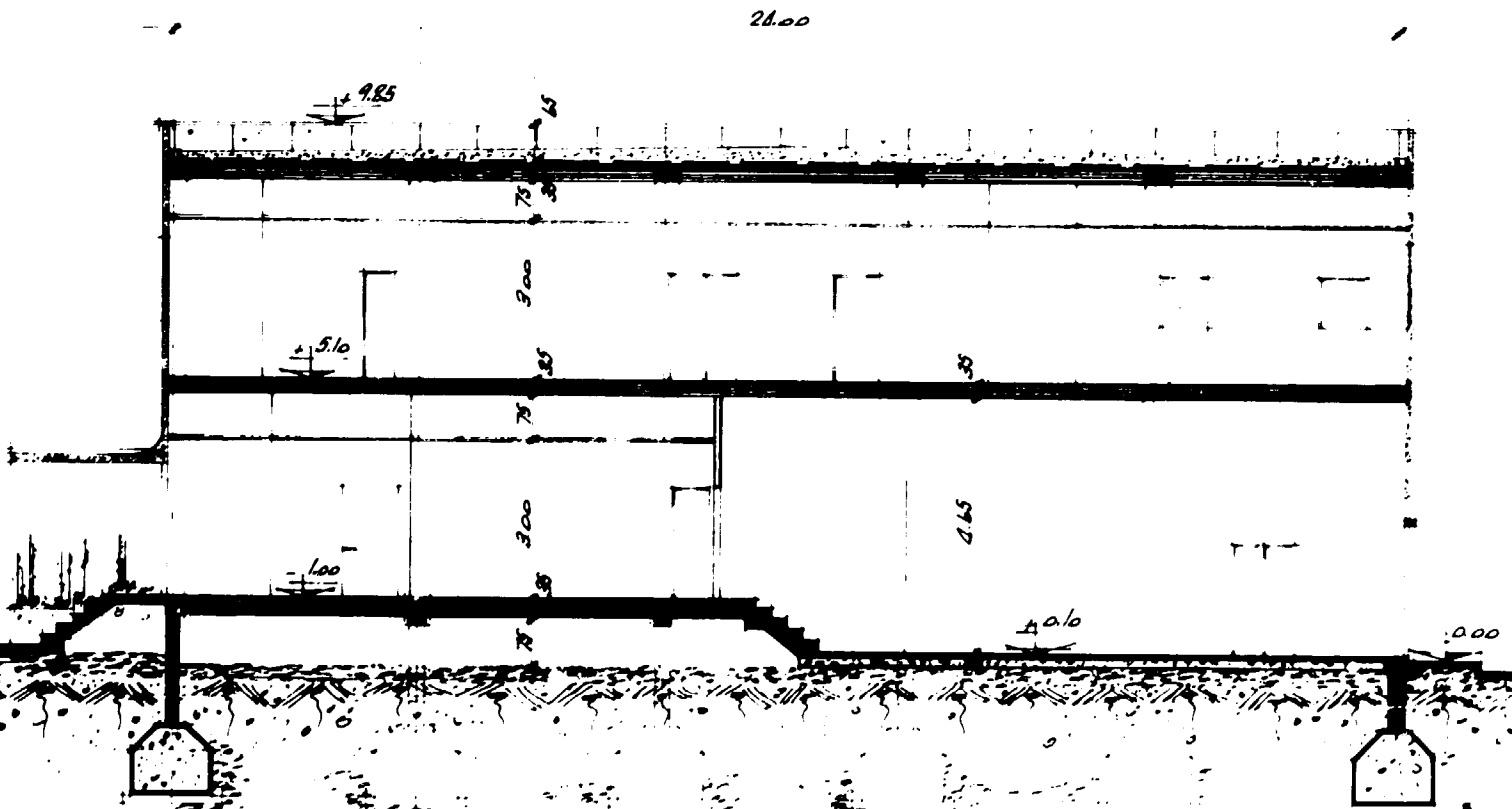
VOLUME N°		
ATTIVITÀ N°		
ALLEGATO N°	disegnato	contrattato
	data	
SCALE	DIREZIONE N.	
1:200	OC_10_02	
modificata in	controllata	

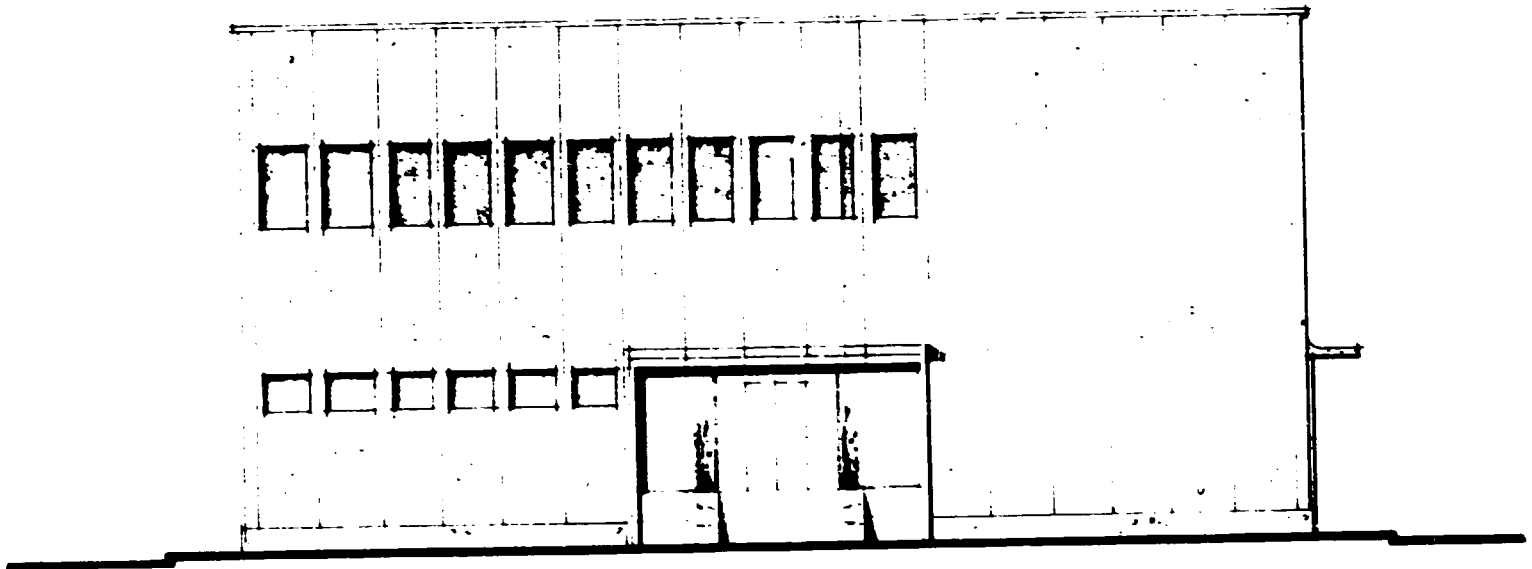
Questo disegno non può essere
riprodotta o copiato e tutti i diritti
nostri provvengono conservati.

4000



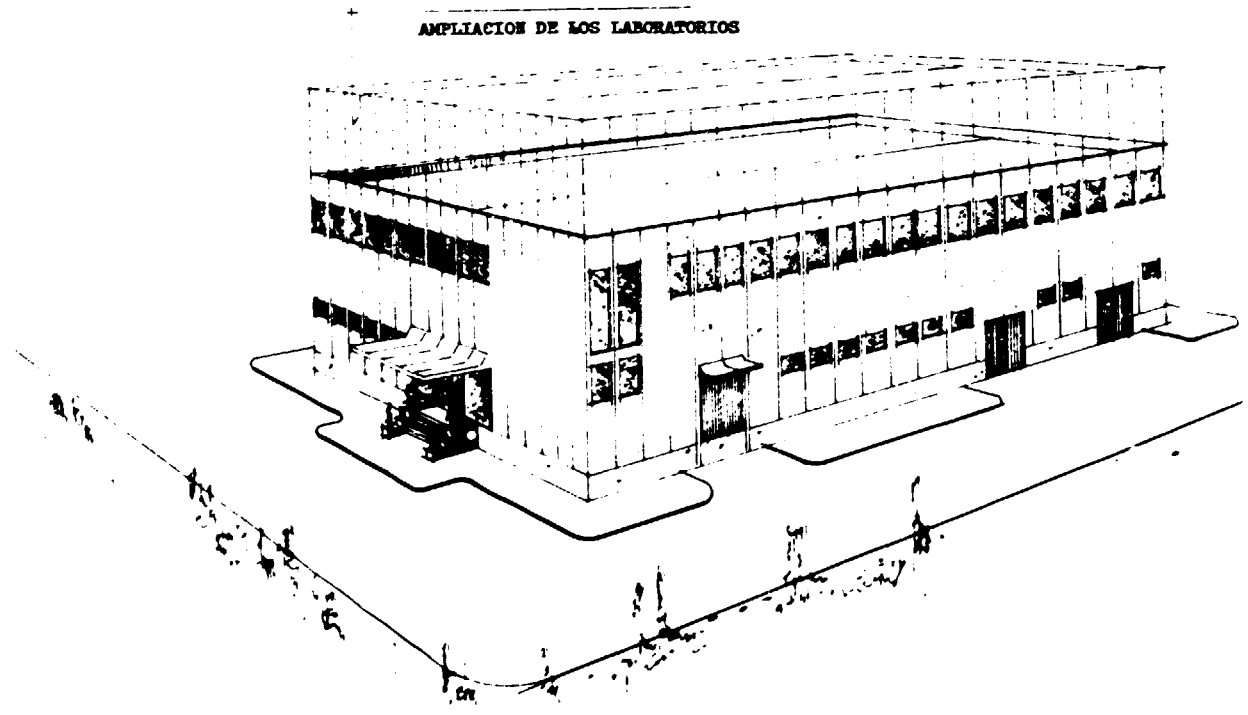
LONGITUDINAL VIEW



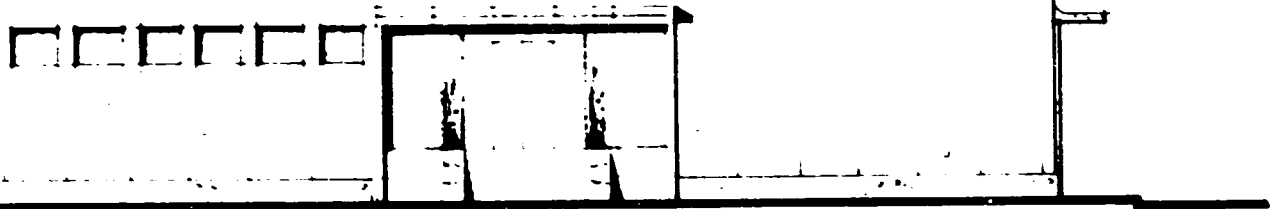


MAIN VIEW

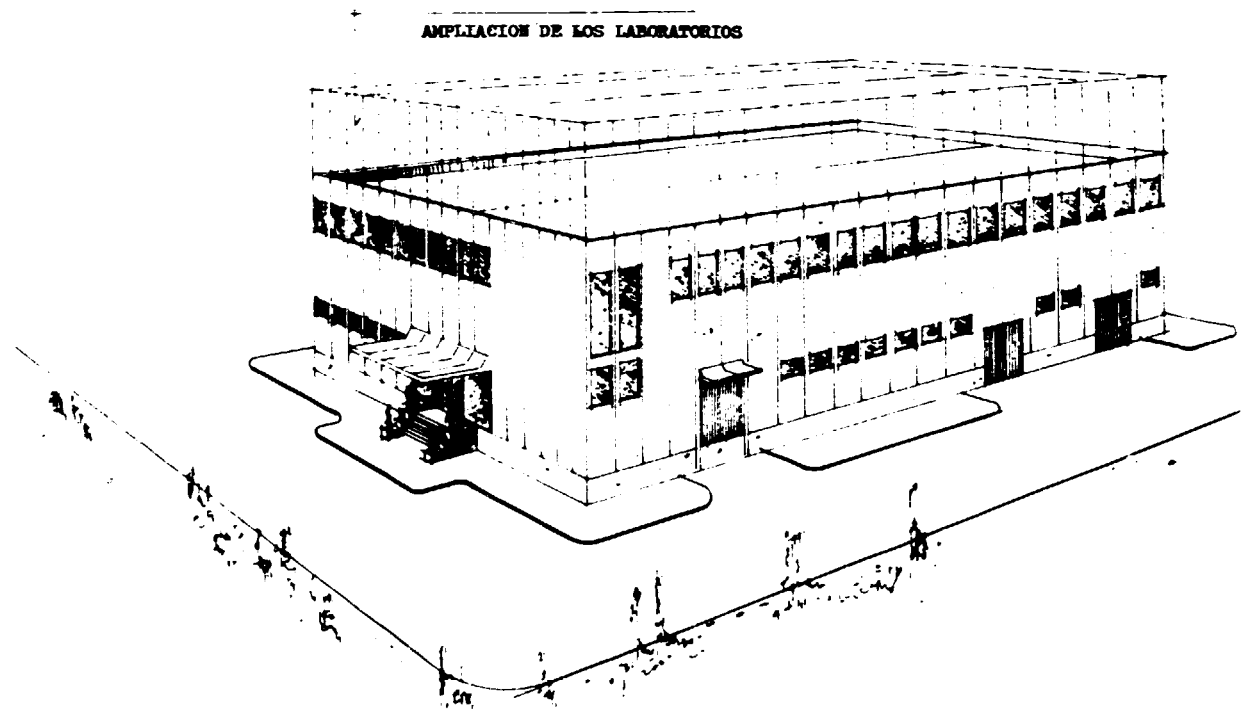
SECTION 1



PROF. ING. RAFFAELE FALINI



MAIN VIEW

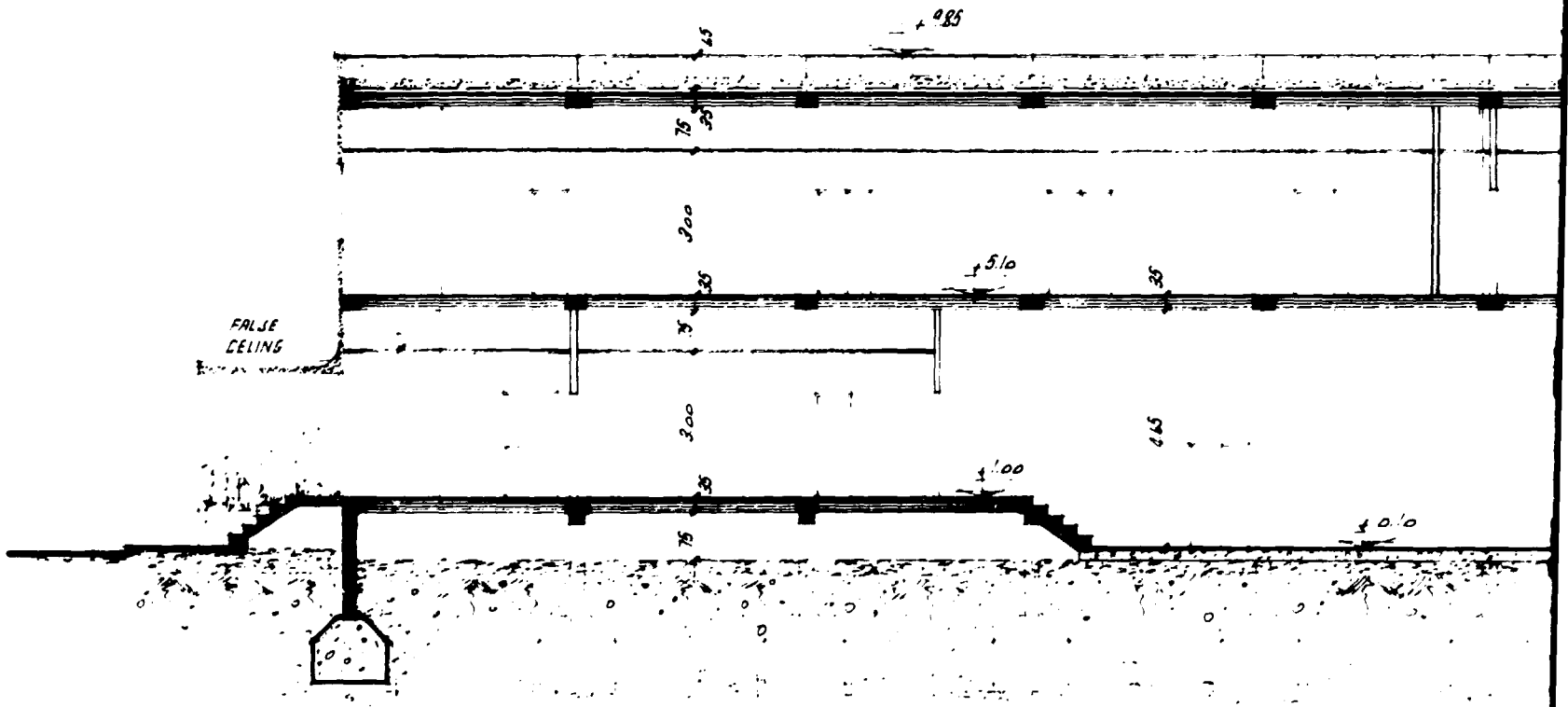


SECTION 2

<p>PROF. ING. RAFFAELE FALINI</p> <p>VIA SAVONAROLA 19 20145 MILANO</p>			
<p><u>GENETIC ENGINEERING</u></p> <p><u>LABORATORIES</u></p>	<p>VOLUME N.°</p>		
	<p>ATTIVITÀ N.°</p>		
	<p>ALLEGATO N.°</p>		
	<p>disegnato</p>	<p>controllato</p>	<p>data</p>
<p>SCALE</p> <p>1:</p>	<p>DISEGNO N.</p> <p>B-0C-00.03</p>		
	<p>modifica II</p>	<p>sostituito</p>	
<p><u>VIEW AND SECTION</u></p>	<p>Questo disegno non può essere riprodotto o ceduto a terzi senza nostro preventivo consenso scritto</p>		
			<p>◀ □ U □</p>

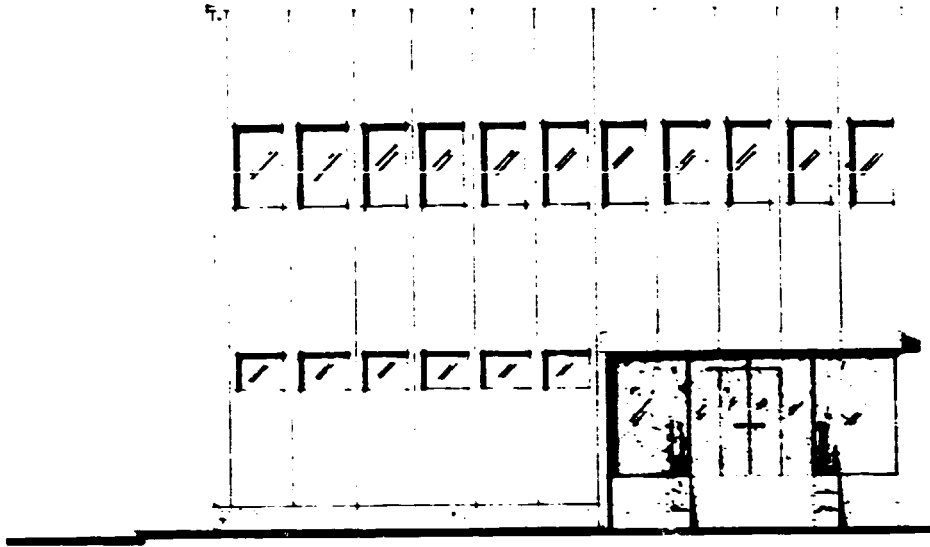
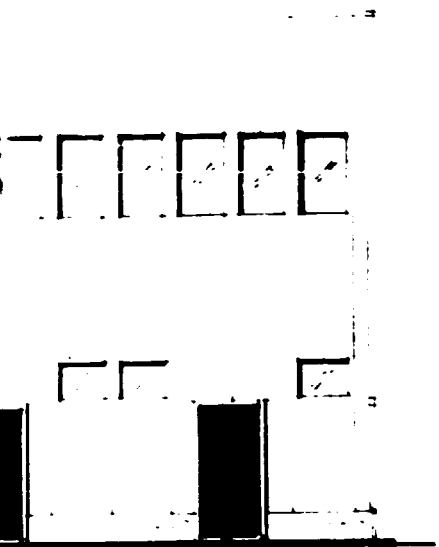


LONGITUDINAL VIEW



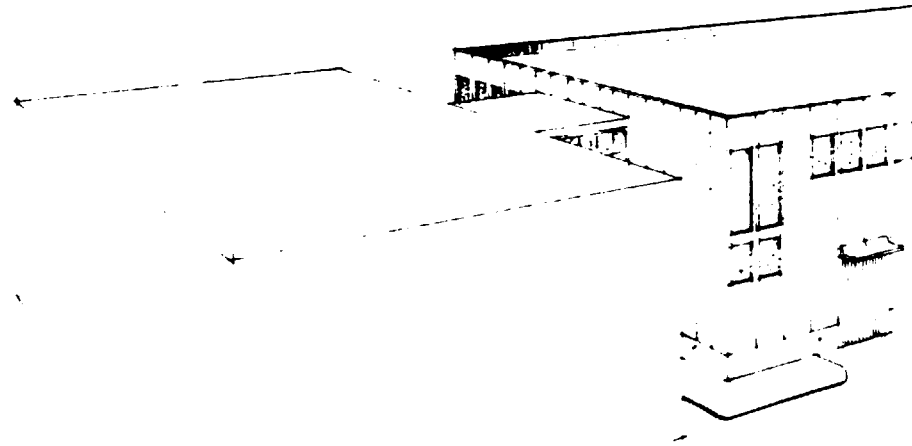
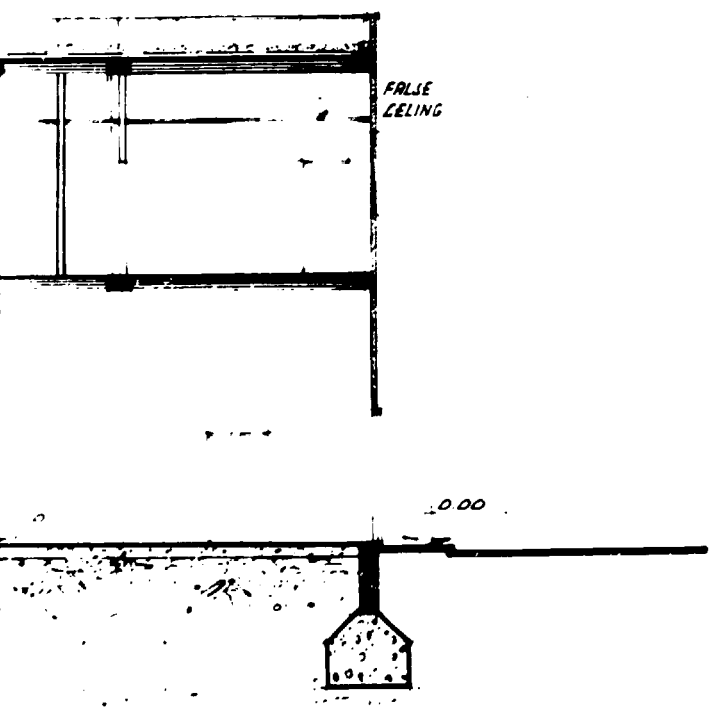
SECTION 1

SECTION



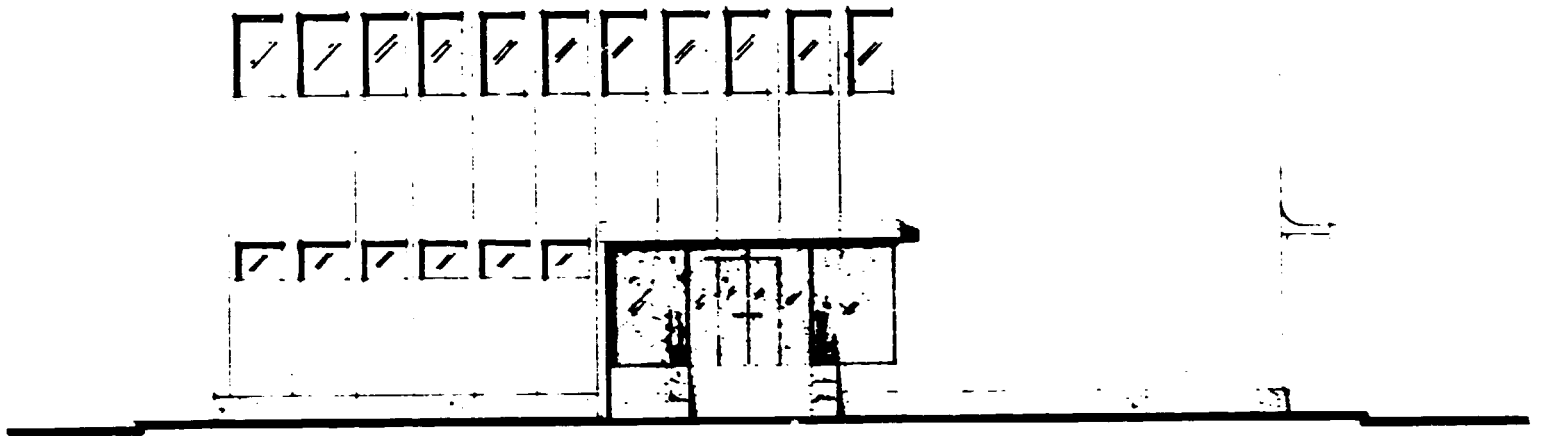
MAIN VIEW

SECTION 2



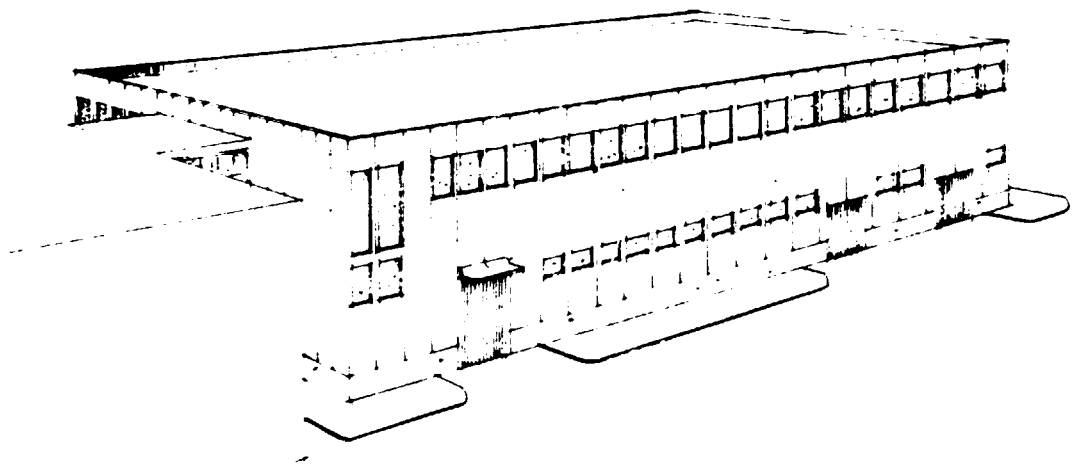
PLANTA PILOTO
FUTURA

PROF. ING. RAFFAEL
VIA SAVONAROLA 19
LABORATORIES OF RE



MAIN VIEW

SECTION 3



PIANTA PILOTO

R/

FUTURA

PROF. ING. RAFFAELE FALINI

VIA SAVONAROLA 19 - 20145 MILANO

LABORATORIES OF RESEARCH

AND DEVELOPMENTAL

VOLUME N°

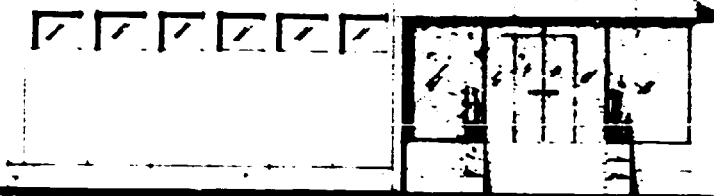
ATTIVITÀ N°

ALLEGATO N°

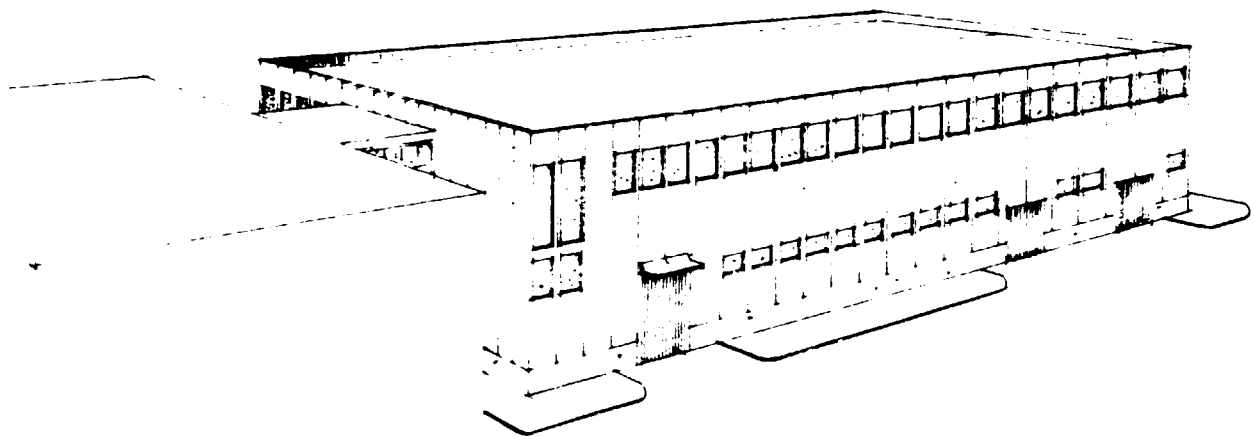
disegnato

controllato

data



MAIN VIEW



PIANTA PILOTO

R/

FUTURA

SECTION 4

PROF. ING. RAFFAELE FALINI

VIA SAVONAROLA 19 - 20145 MILANO

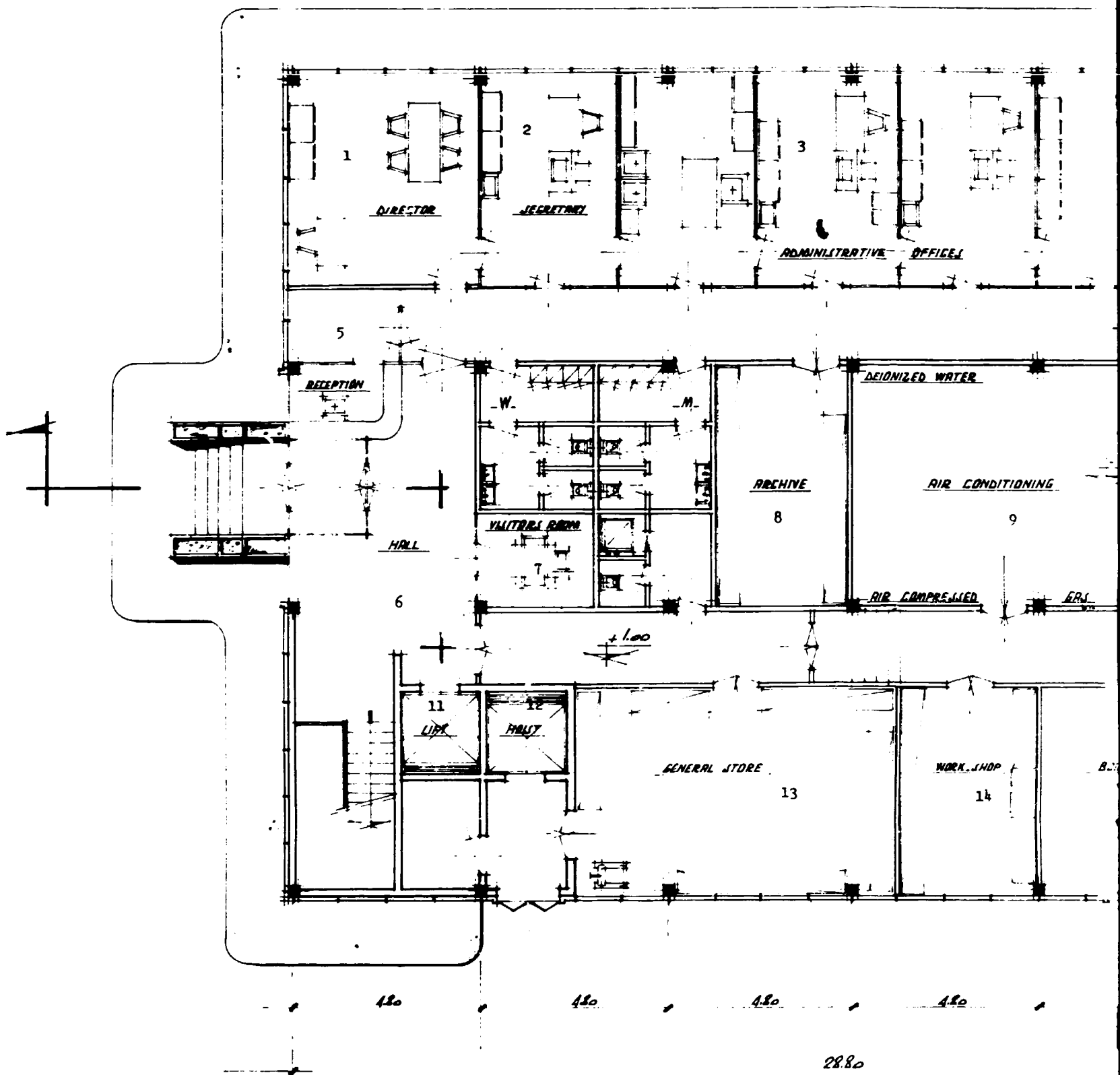
LABORATORIES OF RESEARCH
AND DEVELOPMENT IN
BIOTECHNOLOGY

VIEW AND SECTION

VOLUME	N.°		
ATTIVITÀ	N.°		
ALLEGATO	N.°		
disegnato	controllato	data	
SCALE	DISEGNO N.		
1:	A.O.C.-00-03		
modifica n°	sostituito		

Questo disegno non può essere
riprodotto o ceduto a terzi senza
nostro preventivo consenso scritto

◀ B C D



SECTION 1

PLANO DE DISTRIBUCION

Laboratorios de investigación y desarrollo en biotecnología

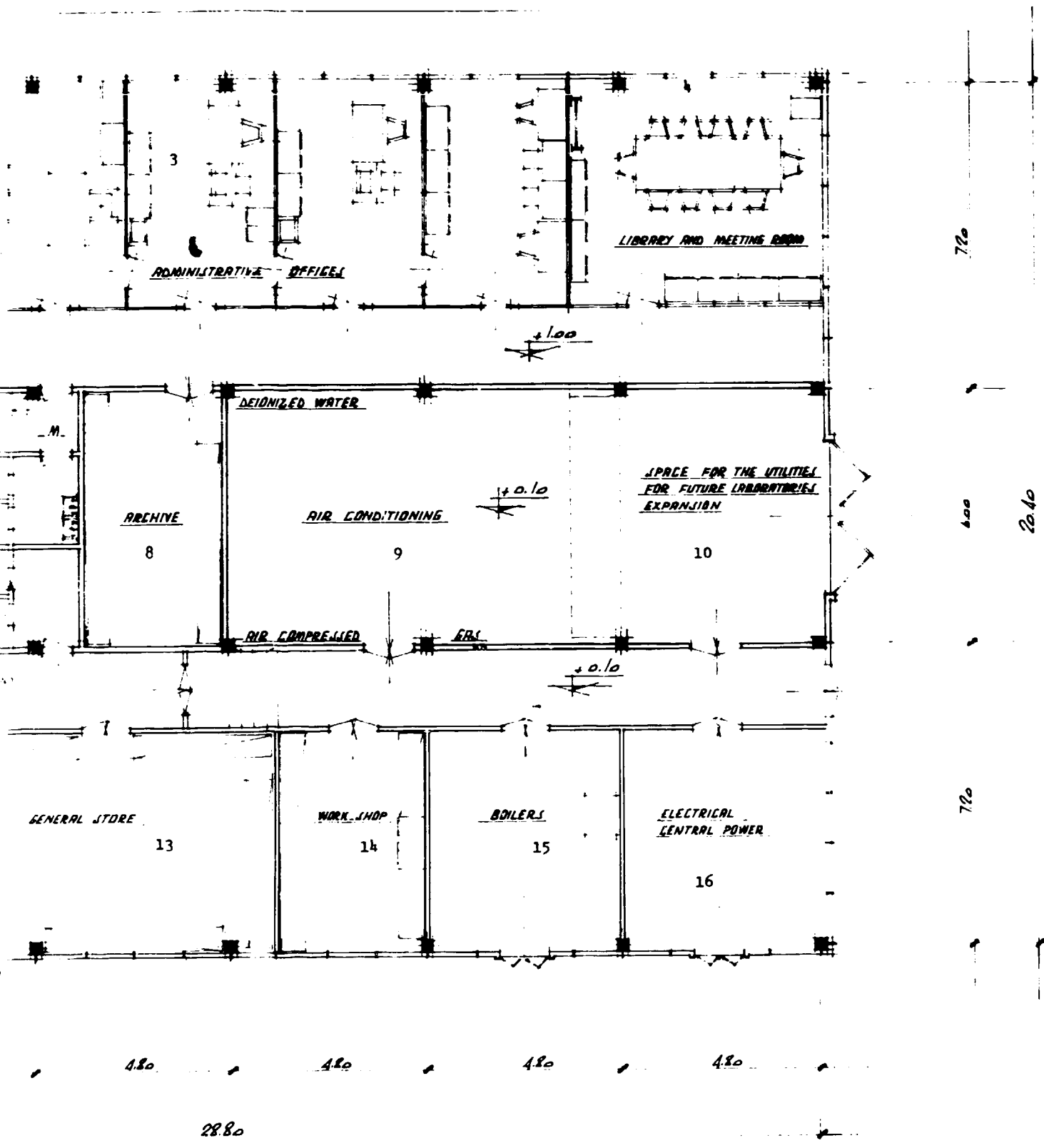
Nivel "0"

De izquierda a derecha

1 - Director

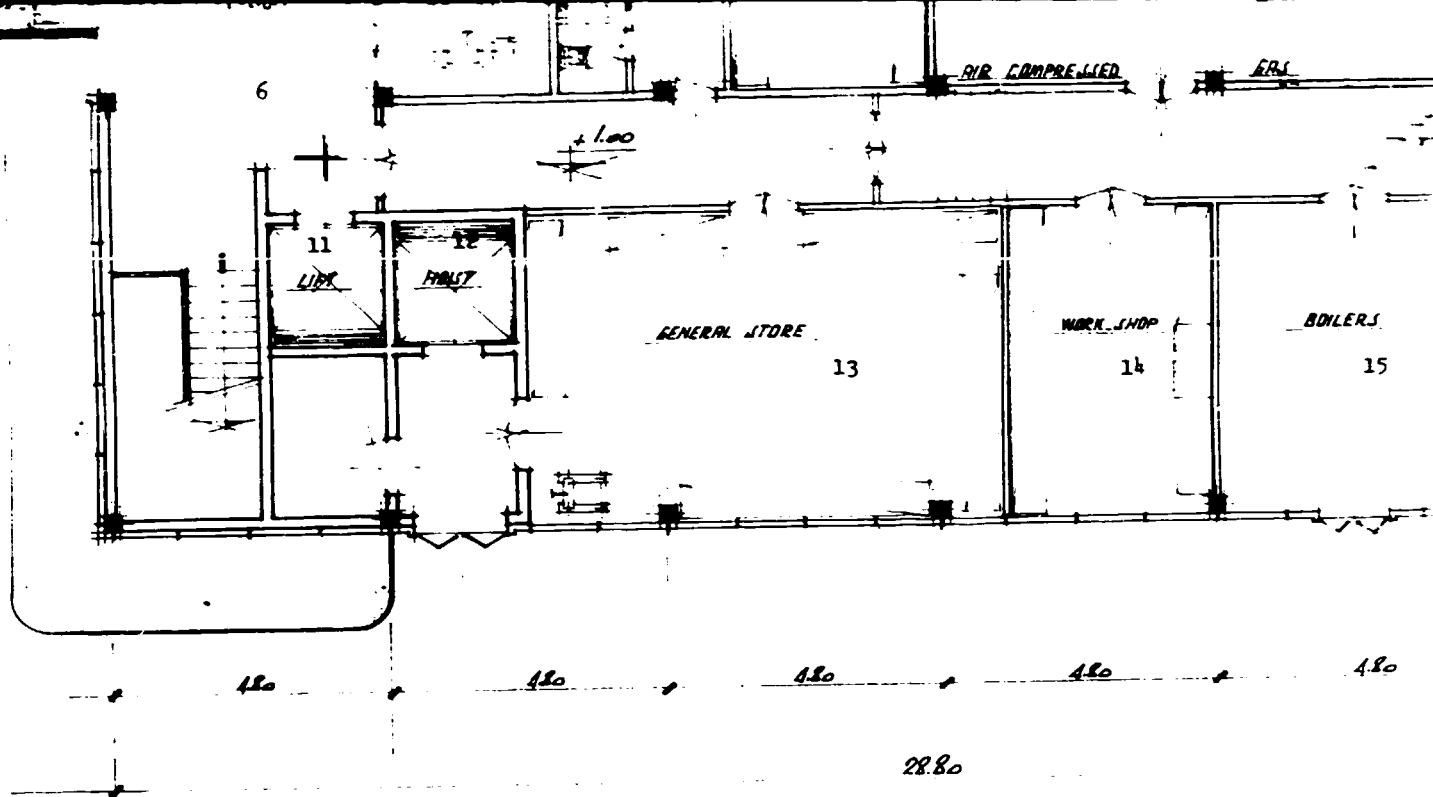
2 - Secretaria

PLAN +0.10 / +1.00



SECTION 2

PLAN +0.10 / +1.00



PLANO DE DISTRIBUCION

Laboratorios de investigación y desarrollo en biotecnología

Nivel "0"

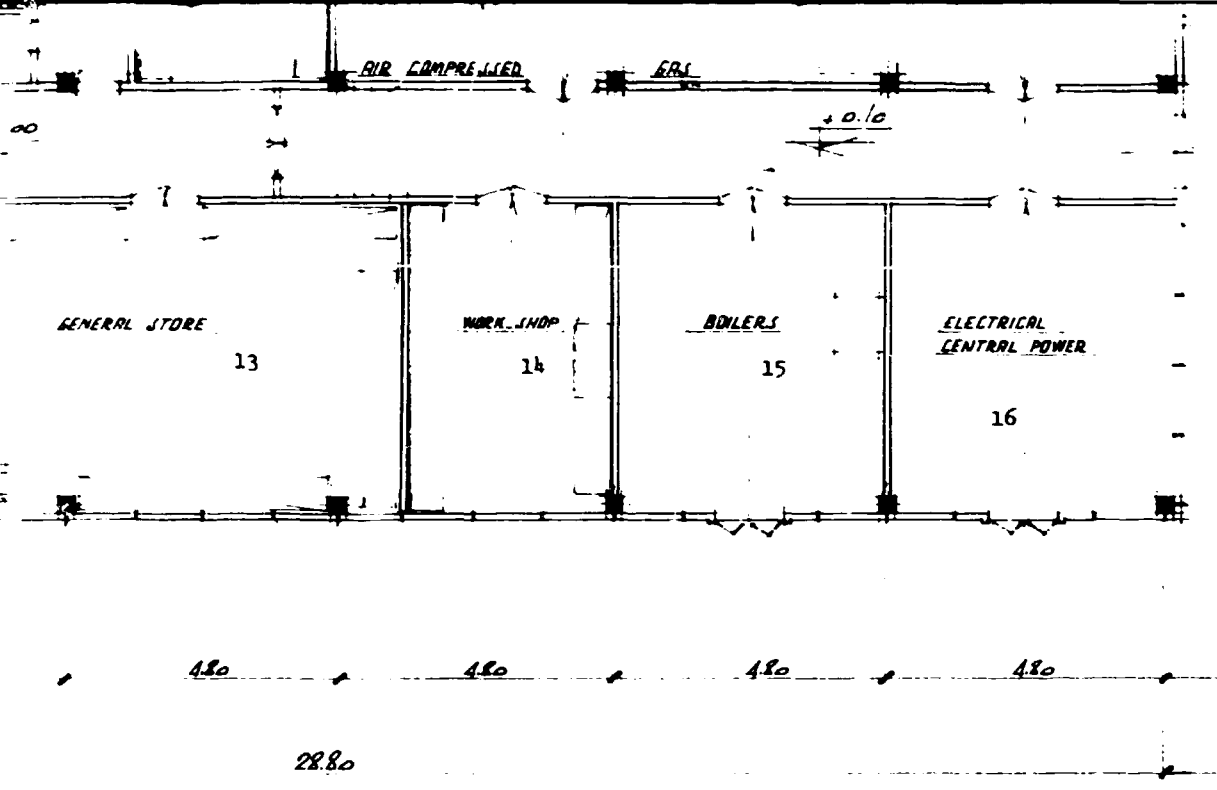
De izquierda a derecha

- 1 - Director
- 2 - Secretaria
- 3 - Oficinas administrativas
- 4 - Biblioteca y Sala de Reuniones
- 5 - Recepción
- 6 - Salón de Entrada
- 7 - Sala de Visitantes
- 8 - Archivo
- 9 - Deionizador de agua, aire acondicionado, aire forzado,
gas
- 10 - Espacio de Servicios para futura ampliación de labora-
torios
- 11 - Ascensor
- 12 - Montacargas
- 13 - Almacén General
- 14 - Taller Mecánico
- 15 - Calderas
- 16 - Energía Eléctrica Central

PLAN +0.10 / +1.00

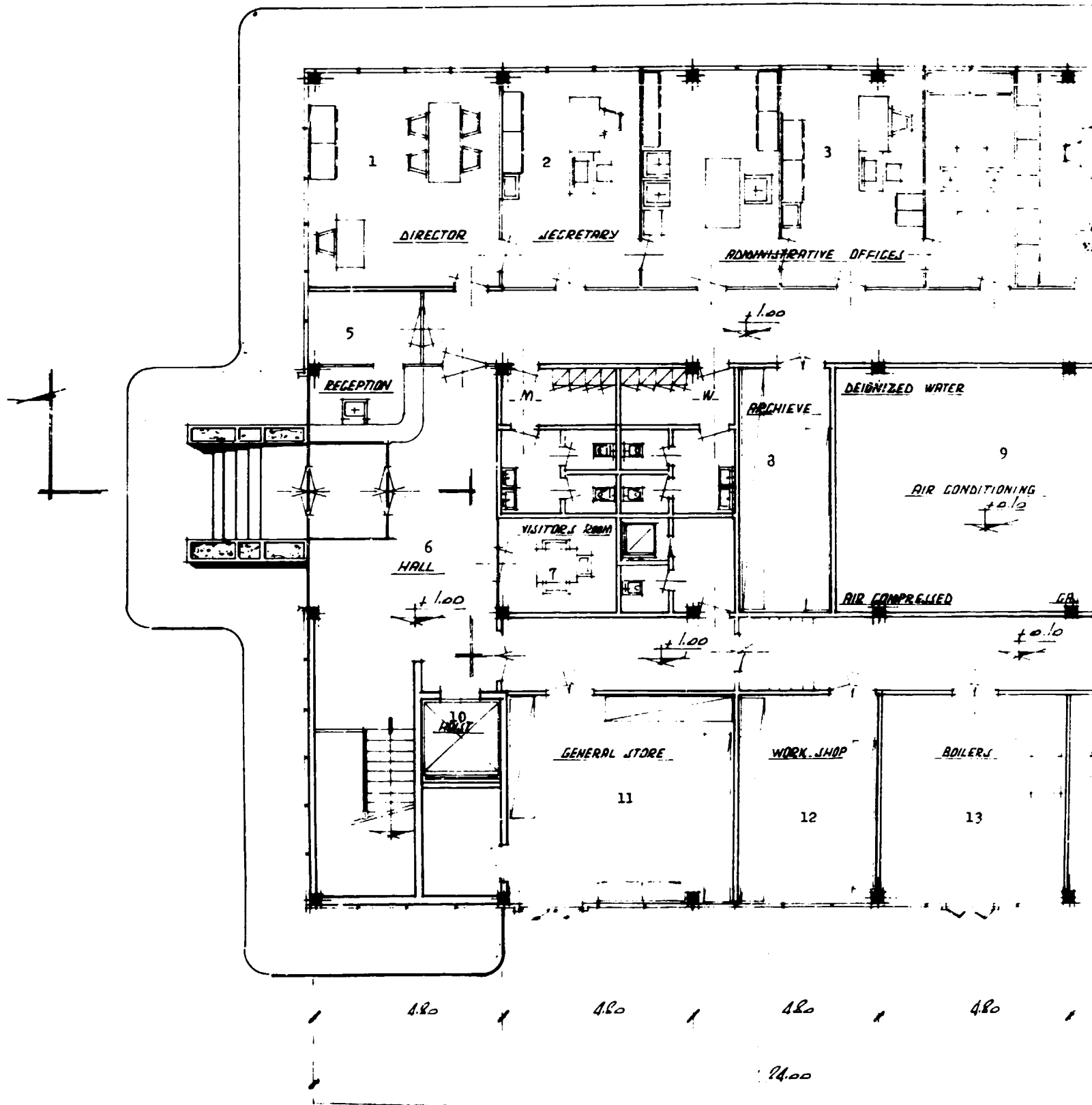
LABORATORIES OF
AND DEVELOPMENT
BIOTECHNOLOGY

LEVEL 0 LAY. 0



PLAN +0.10 / +1.00

LABORATORIES OF RESEARCH AND DEVELOPMENT IN BIOTECHNOLOGY <u>LEVEL 0 LAY. OUT</u>	VOLUME N.º								
	ATTIVITÀ N.º								
	ALLEGATO N.º								
	disegnato	controllato	data						
	SCALE		DISEGNO N.						
1		A.OC.00.01							
modifica II		sostituito							
Questo disegno non può essere riprodotto o ceduto a terzi senza nostro preventivo consenso scritto						◀	□	□	□



SECTION 1

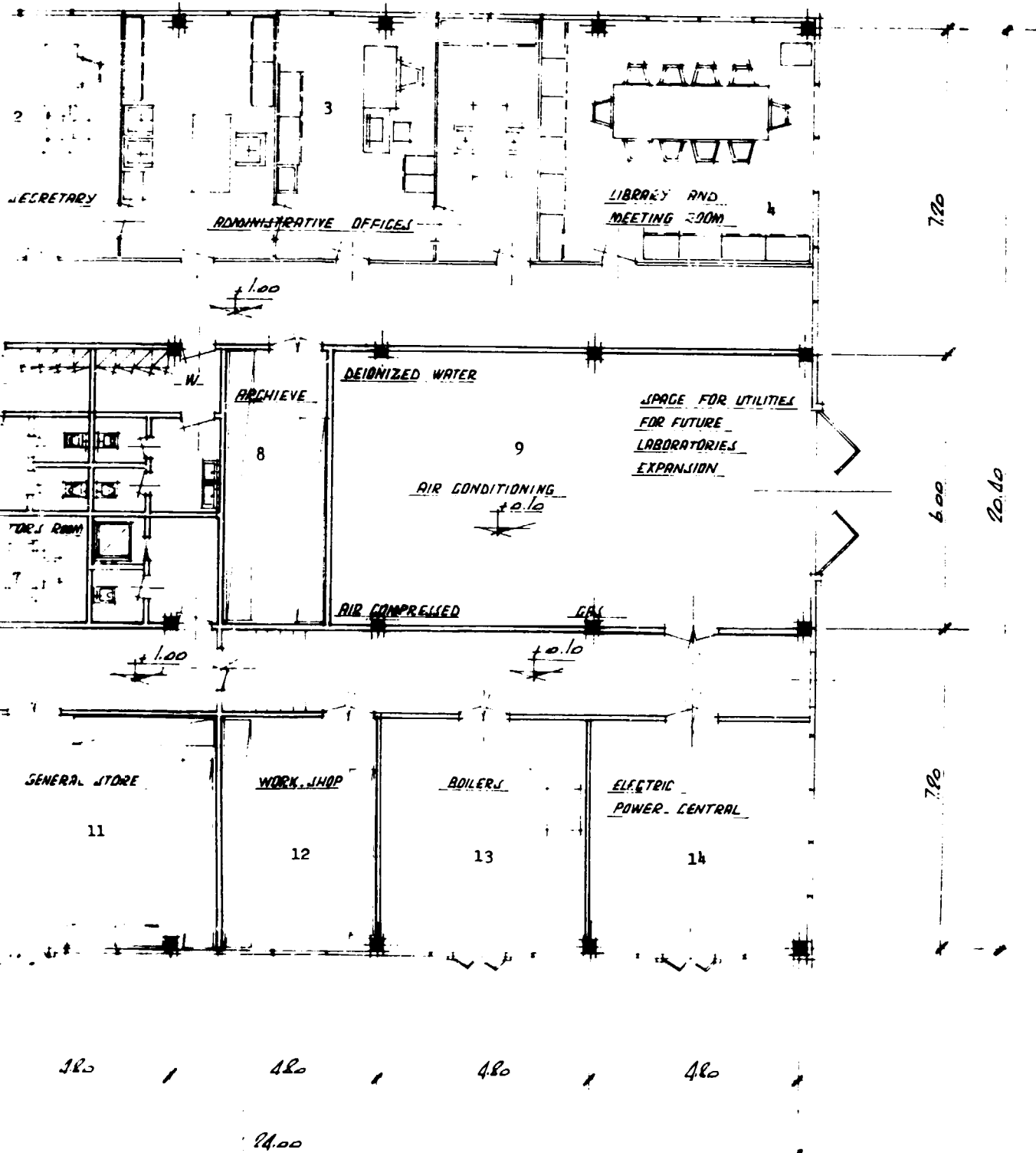
PLANO DE DISTRIBUCION

Laboratorio de ingeniería genética - Nivel "0"

De izquierda a derecha

- 1 - Director
- 2 - Secretaria
- 3 - Oficinas administrativas
- 4 - Biblioteca y sala de reuniones
- 5 - Recepción

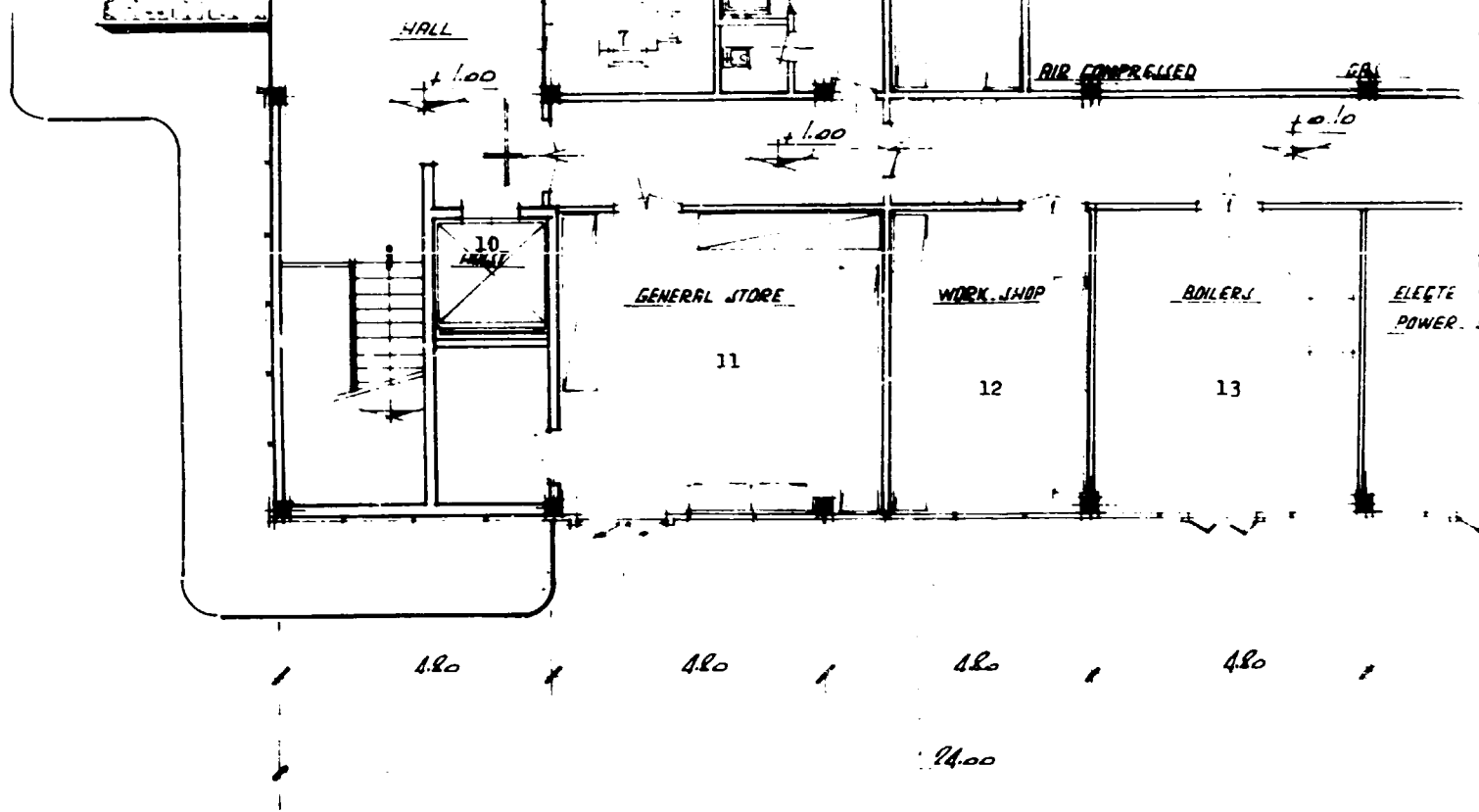
LEVEL +0.10 +1.00



SECTION 2

LEVEL +0.10 +1.00

GENETIC ENGINEERING	VOLUME	N.º				
	ATTIVITÀ	N.º				



PLANO DE DISTRIBUCION

Laboratorio de ingeniería genética - Nivel "0"

De izquierda a derecha

LEVEL +0.10 +1.00

- 1 - Director
- 2 - Secretaria
- 3 - Oficinas administrativas
- 4 - Biblioteca y sala de reuniones
- 5 - Recepción
- 6 - Sala de entrada
- 7 - Sala de Visitantes
- 8 - Archivo
- 9 - Deonizador de agua, aire acondicionado, aire forzado, espacio de servicios para ampliación futura de los laboratorios.
- 10 - Montacargas
- 11 - Almacén General
- 12 - Taller Mecánico
- 13 - Calderas
- 14 - Energía Eléctrica Central

GENETIC ENGINEERING
LABORATORIES

LEVEL 0 LAY-OUT

SECTION 3

TOL. ROOM

AIR COMPRESSED

GAS

+1.00

+0.10

7.00

GENERAL STORE

WORK SHOP

BOILER

ELECTRIC
POWER CENTRAL

11

12

13

14

4.80

4.80

4.80

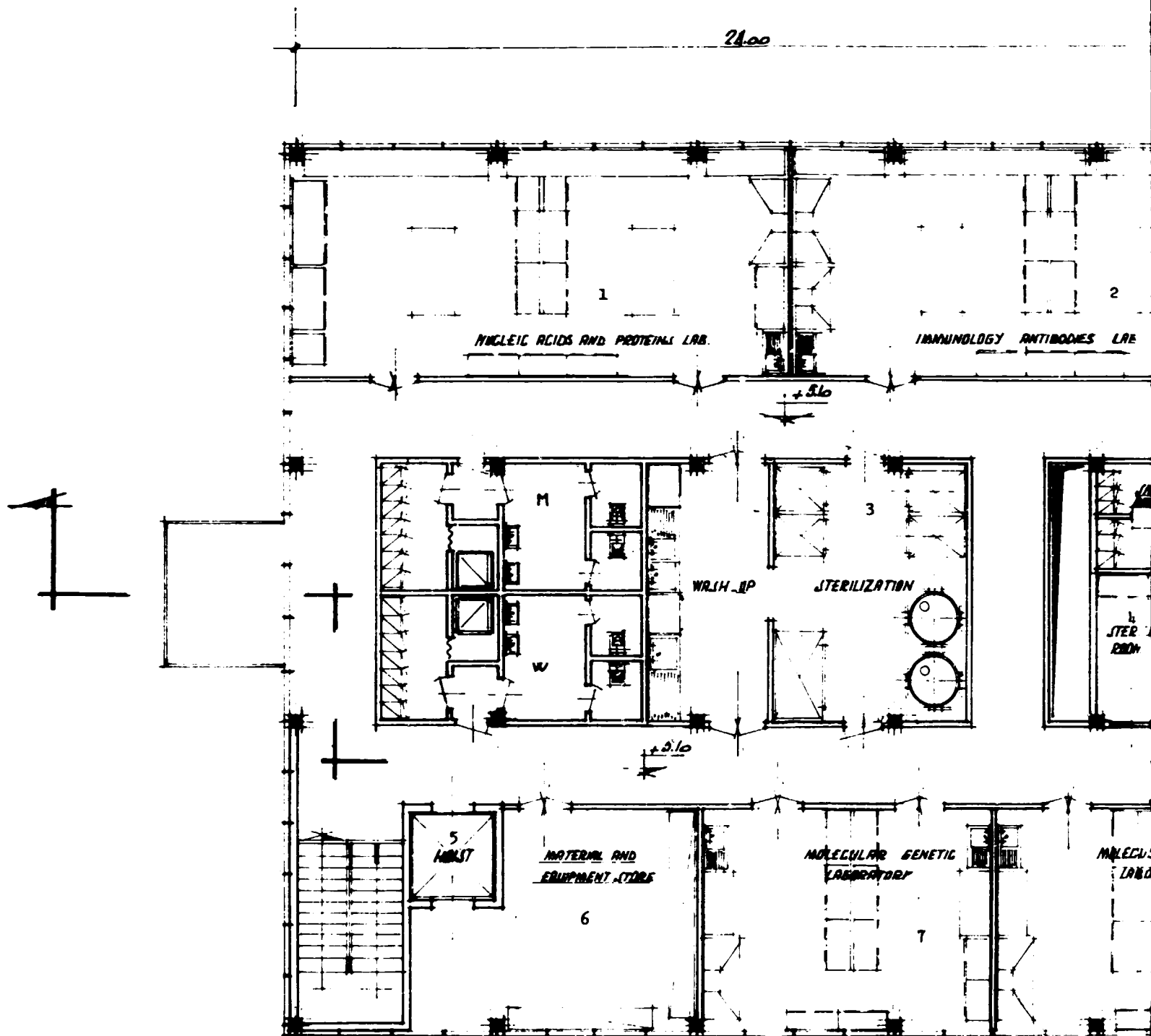
4.80

24.00

LEVEL +0.10 +1.00

<p><u>GENETIC ENGINEERING</u></p> <p><u>LABORATORIES</u></p> <p><u>LEVEL 0 LAY_OUT</u></p>	VOLUME N.º					
	ATTIVITÀ N.º					
	ALLEGATO N.º					
	disegnato	controllato	data			
	SCALE 1:	DISEGNO N. B_OC.00_01				
modifica II		sostituito				
Questo disegno non può essere riprodotto o caduto a terzi senza nostro preventivo consenso scritto.						A B C D

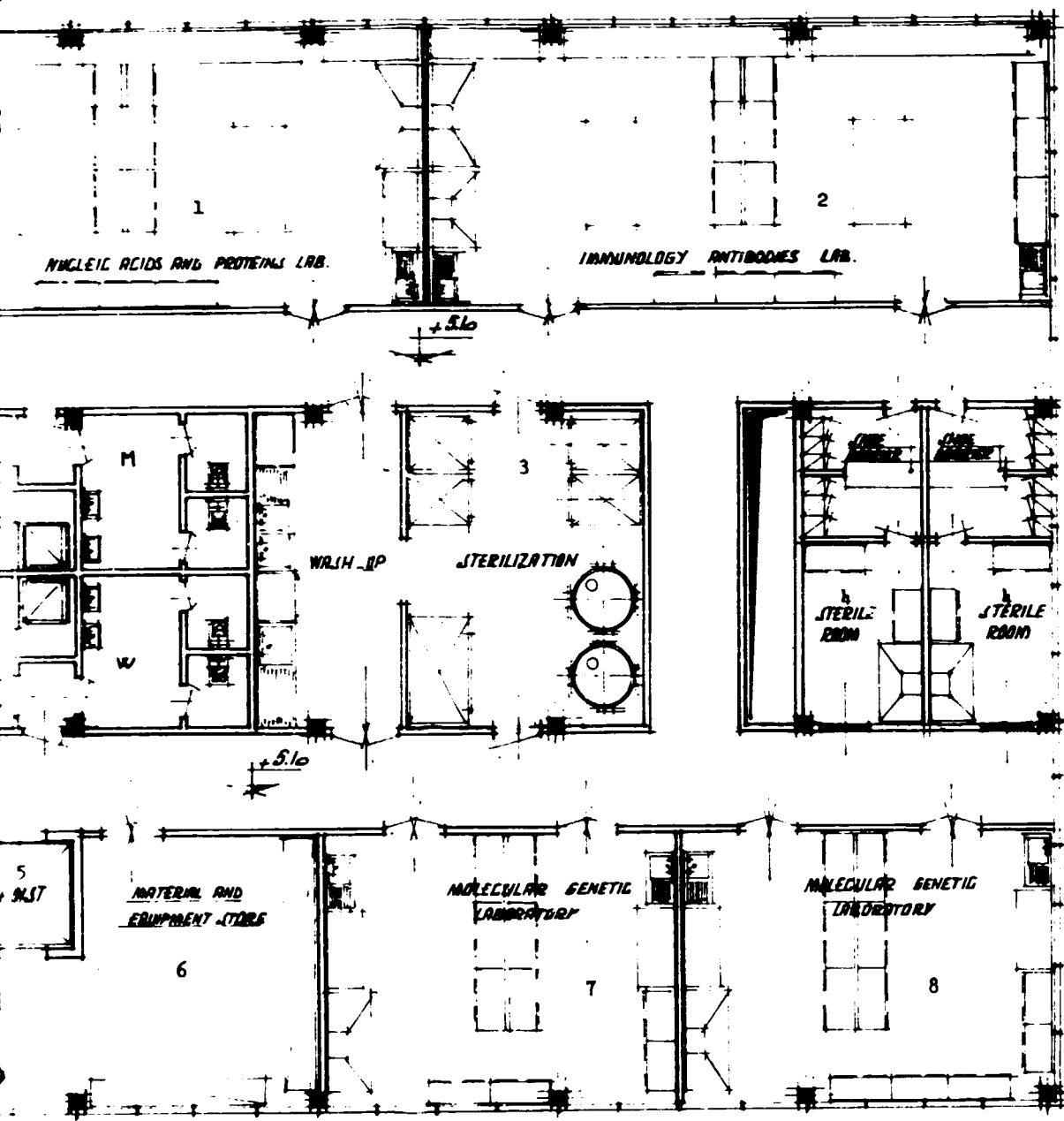
SECTION 4



SECTION 1

LEVEL +5.10

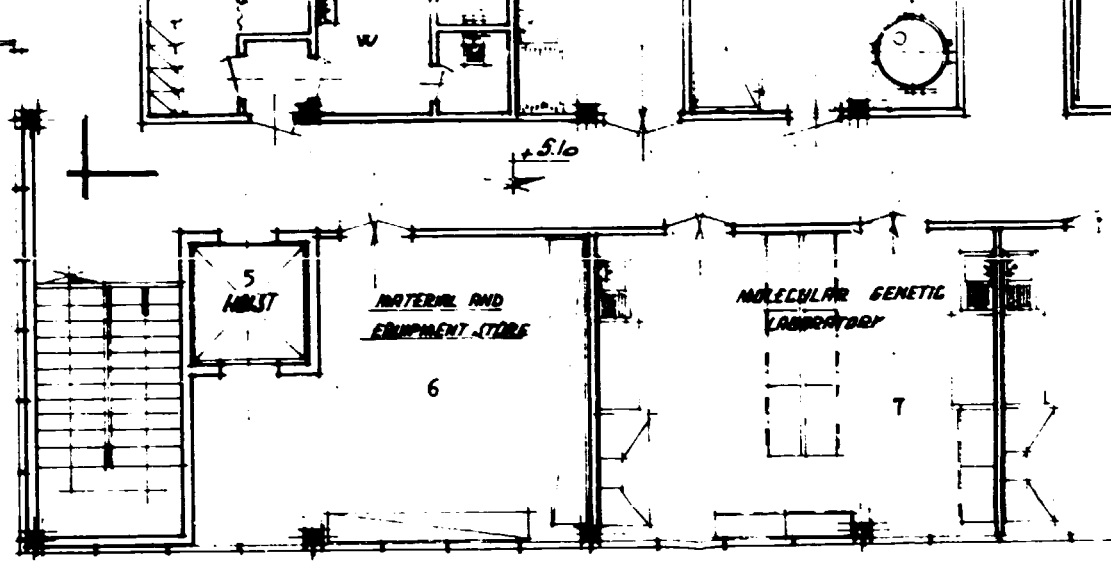
24.00



20.40

SECTION 2

LEVEL +5.10



LEVEL +5.10

PLANO DE DISTRIBUCION

Laboratorios de Ingeniería Genética - Nivel "1".

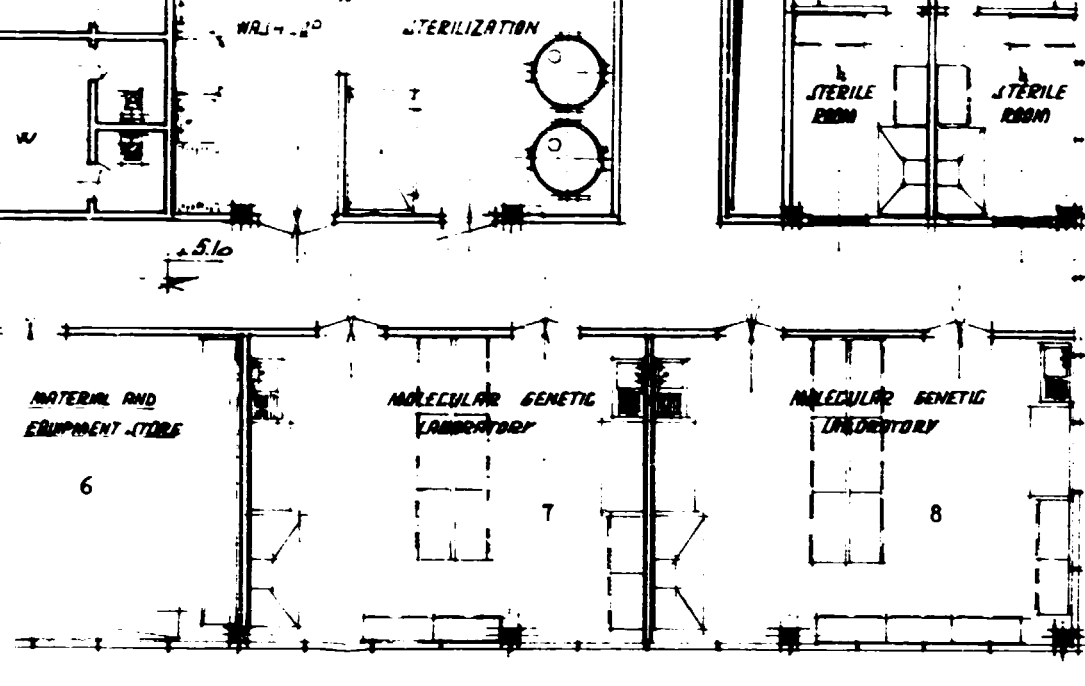
De izquierda a derecha

- 1 - Laboratorios de ácidos nucleicos y proteínas
- 2 - Laboratorios de inmunología y anticuerpos
- 3 - Lavado y esterilización
- 4 - Cuartos estériles con antesalas de aire forzado
- 5 - Montacargas
- 6 - Almacén de Material y Equipo
- 7 - Laboratorio de Genética Molecular
- 8 - Laboratorio de Genética Molecular

GENETIC ENGINEERING
LABORATORIES

LEVEL 1 LAY_OUT

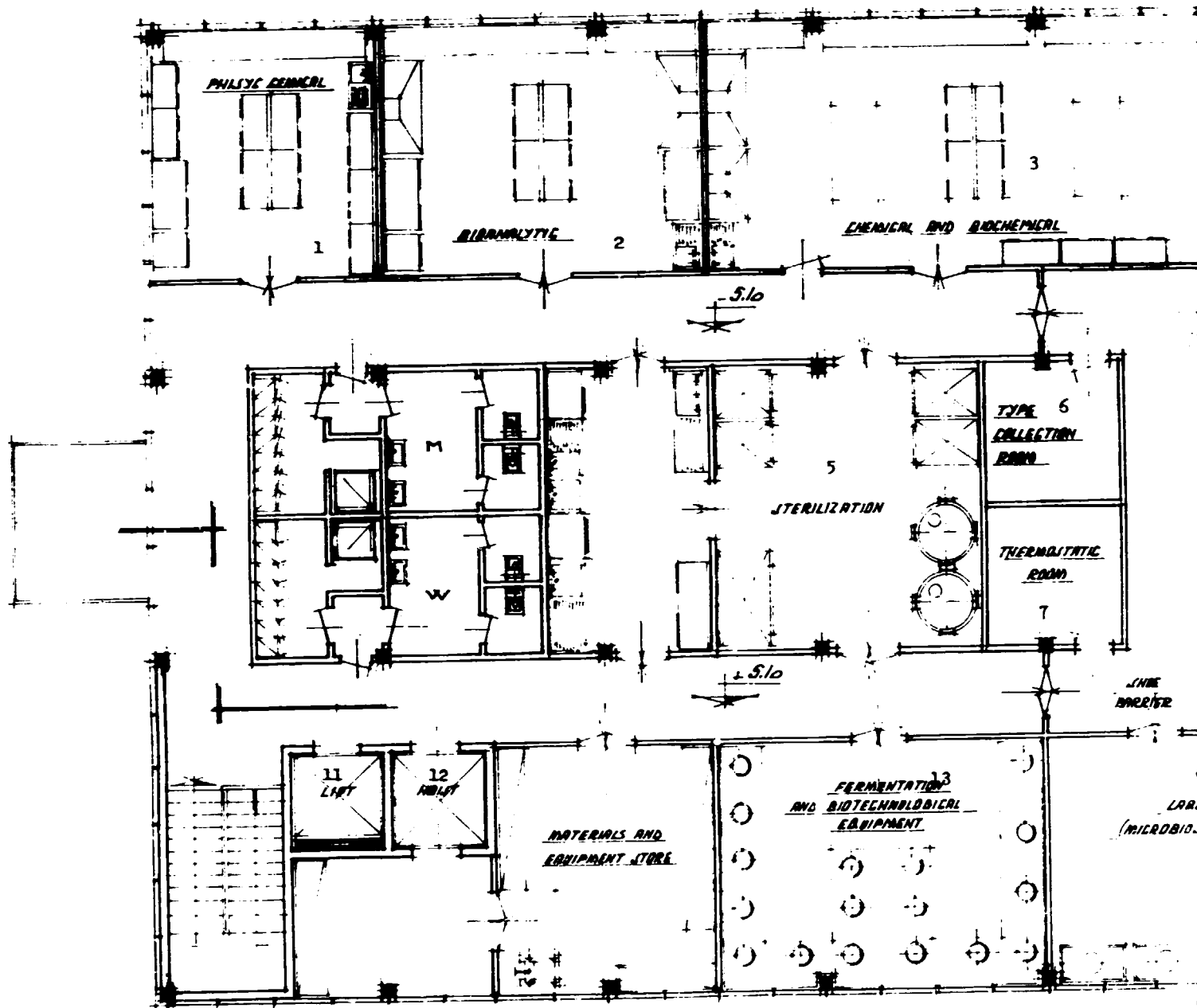
SECTION 3



LEVEL +5.10

<u>GENETIC ENGINEERING</u> <u>LABORATORIES</u> <u>LEVEL 1 LAY_OUT</u>	VOLUME N.°				
	ATTIVITÀ N.°				
	ALLEGATO N.°				
	disegnato	controllato	data		
	SCALE	DISEGNO N.			
1:	B_OC_00.02				
modifica il		sostituito			
Questo disegno non può essere riprodotto o ceduto a terzi senza nostro preventivo consenso scritto					◀ □ ○ □

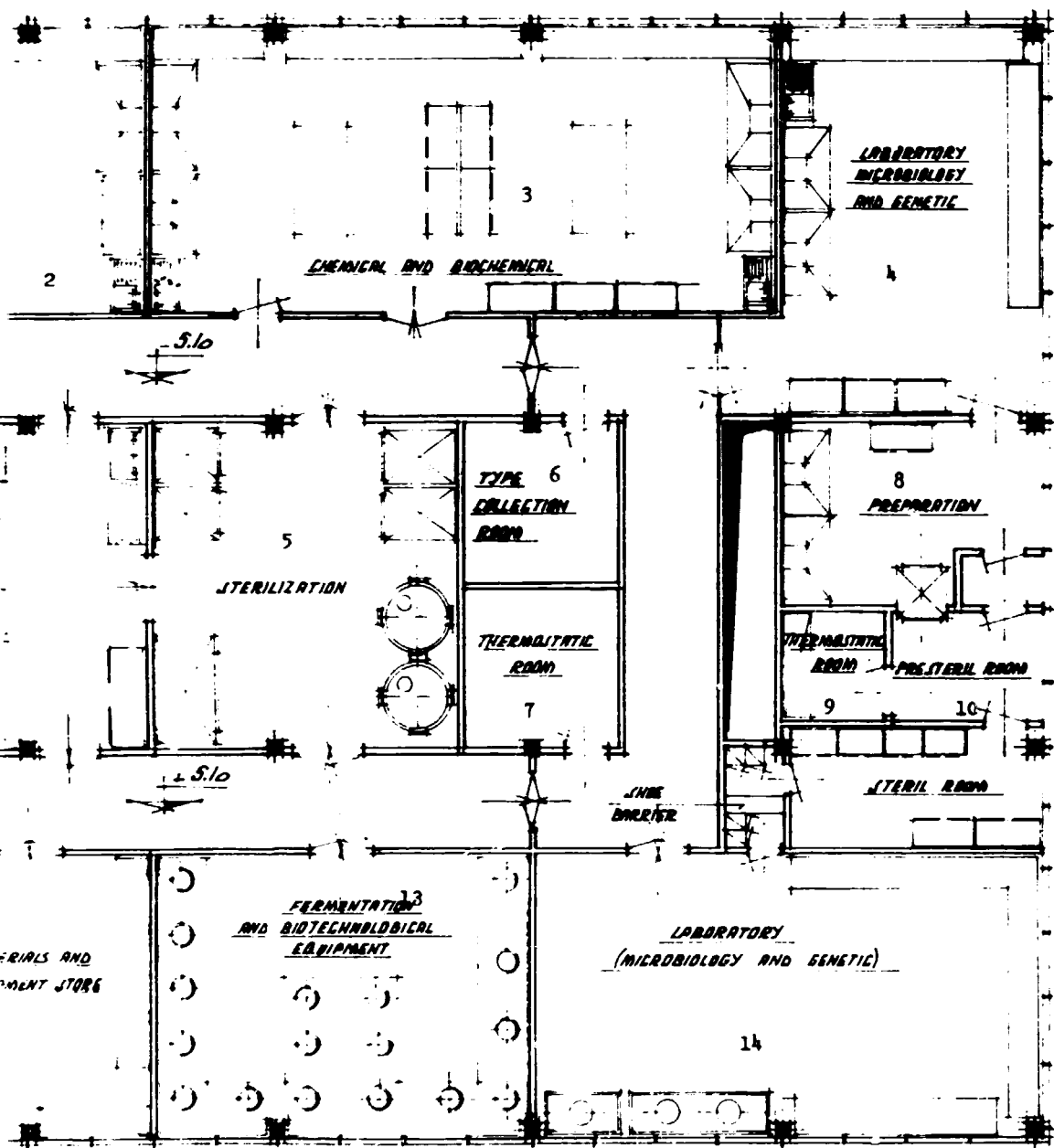
SECTION 4



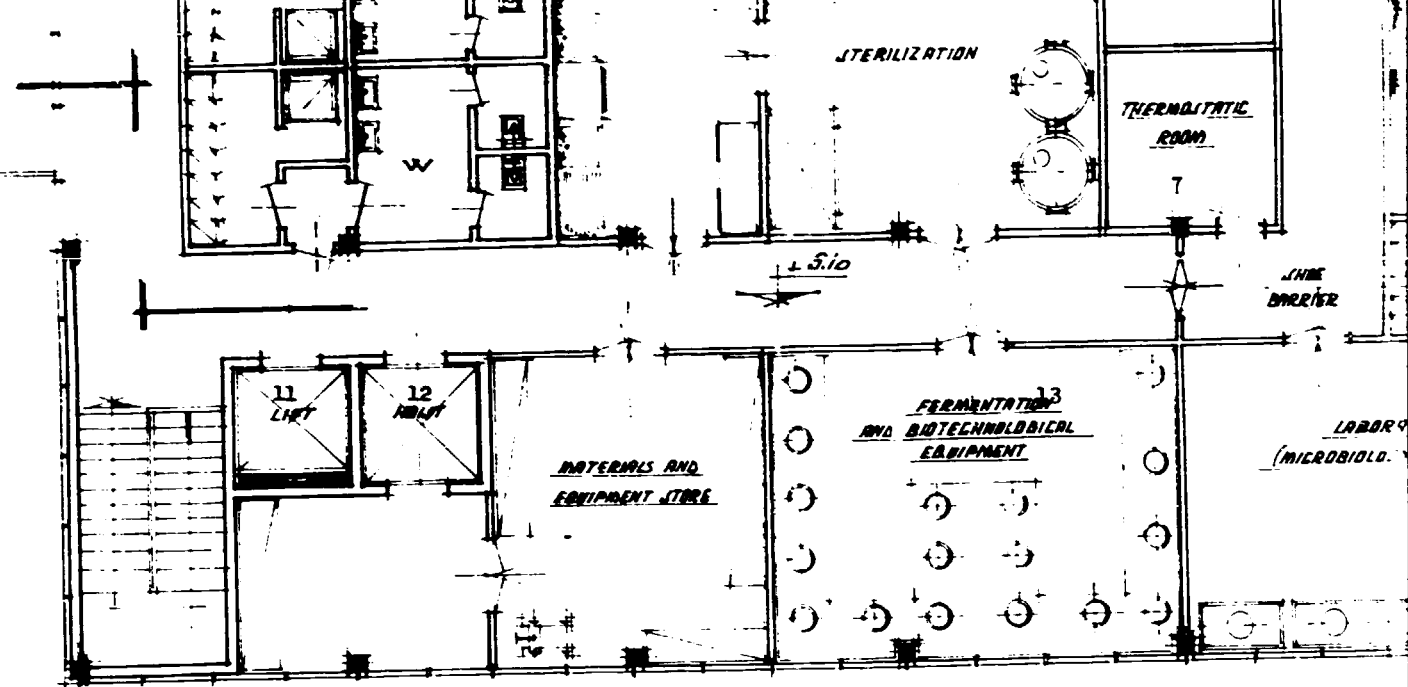
SECTION 1

PLAN +5.10

2880



SECTION 2



PLAN +5.10

PLANO DE DISTRIBUCION

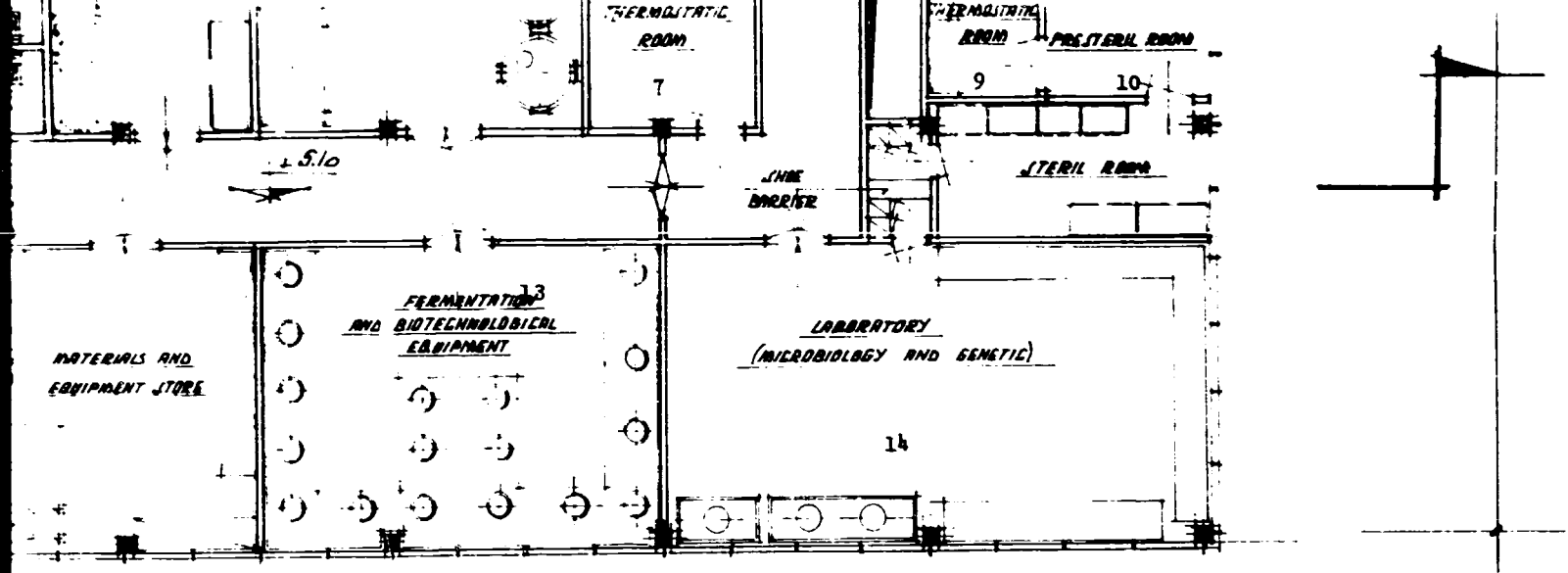
Laboratorios de investigación y desarrollo en biotecnología. Nivel "1".

De izquierda a derecha.

- 1 - Química - Física
- 2 - Bioanalítica
- 3 - Química y Bioquímica
- 4 - Laboratorio de Microbiología y Genética
- 5 - Esterilización
- 6 - Sala de Recolección de Tipos
- 7 - Sala Termostática
- 8 - Preparación
- 9 - Cuarto Termostático
- 10 - Cuarto Estéril
- 11 - Ascensor
- 12 - Montacargas
- 13 - Fermentación y equipo de Biotecnología
- 14 - Laboratorio (Microbiología y Genética)

LABORATORIES OF RESEARCH
AND DEVELOPMENT IN
BIOTECHNOLOGY

LEVEL 1 LAY OUT



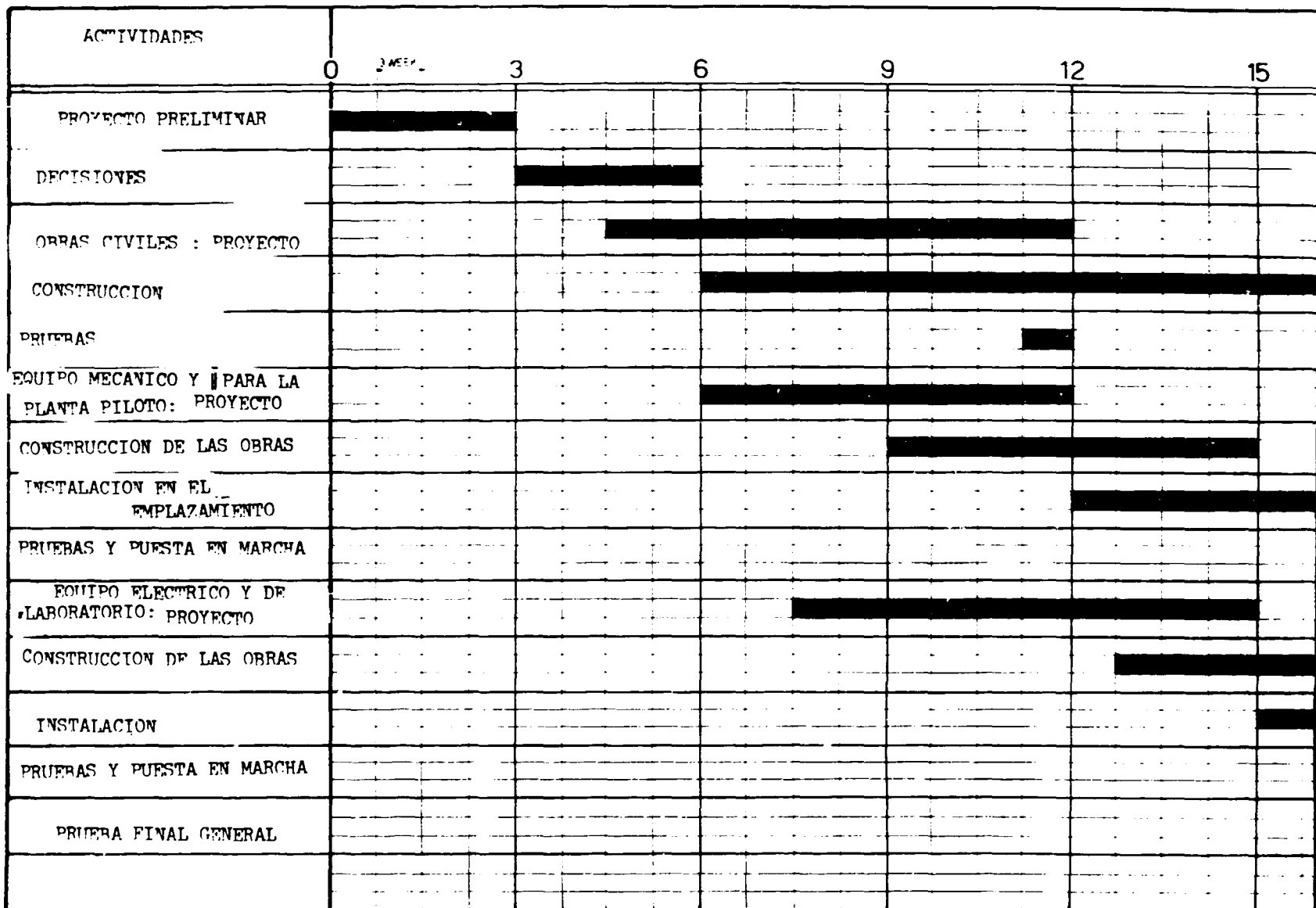
+5.10

s.a. Ni-

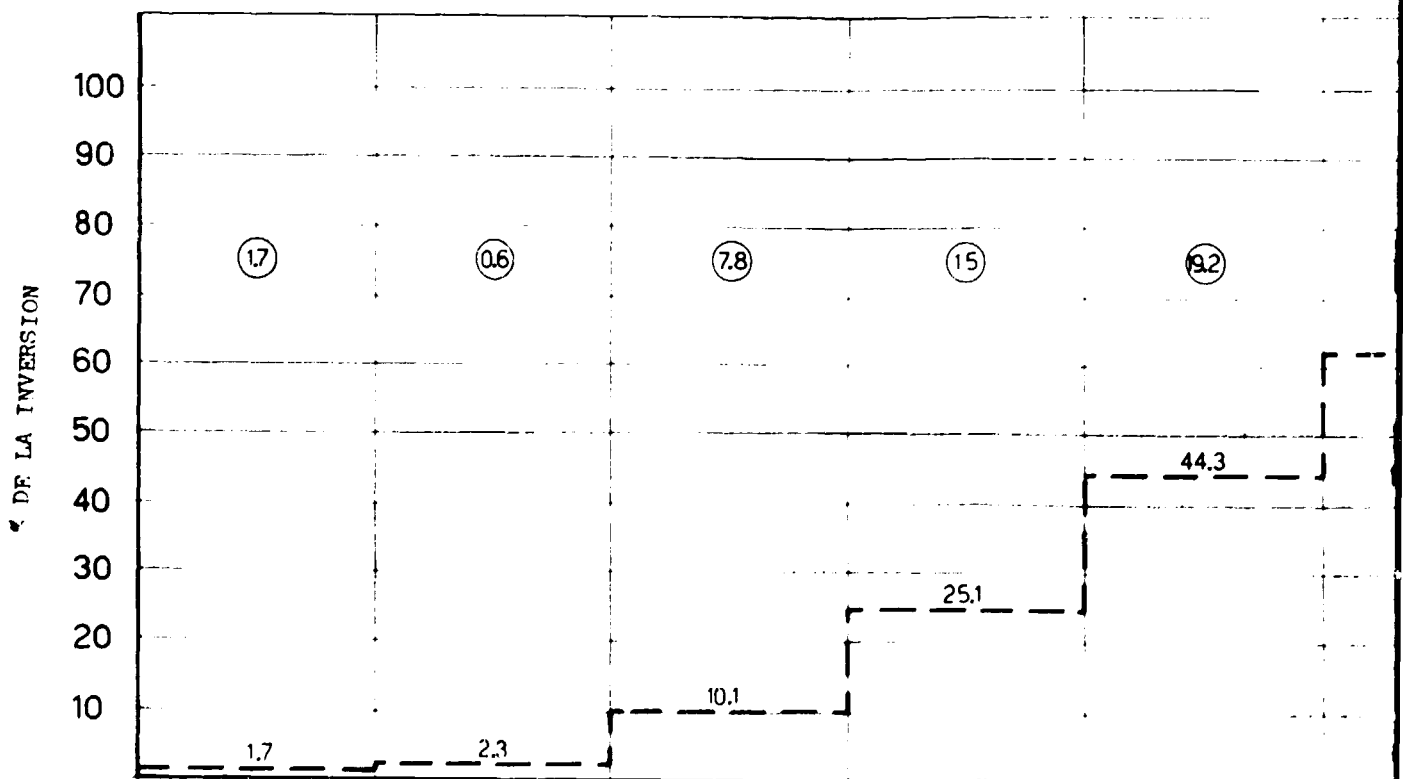
<u>LABORATORIES OF RESEARCH AND DEVELOPMENT IN BIOTECHNOLOGY</u> <u>LEVEL 1 LAY OUT</u>	VOLUME N.º						
	ATTIVITÀ N.º						
	ALLEGATO N.º						
	disegnato	controllato					data
	SCALE	DISEGNO N.					
1:	A.OC.00.02						
modifica II		sostituito					
Questo disegno non può essere riprodotto o ceduto a terzi senza nostra preventiva consenso scritto.							

SECTION 4

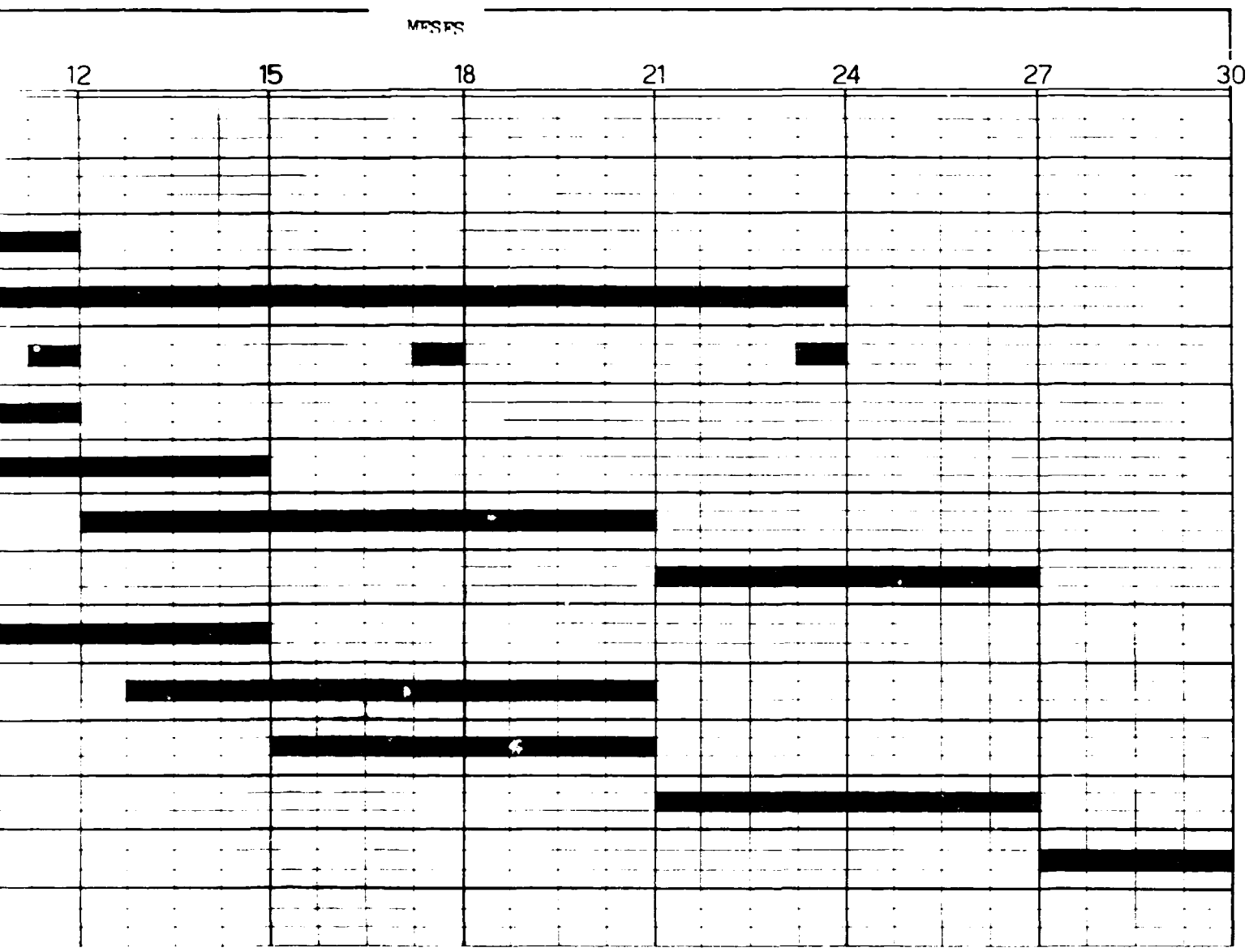
PROJECT'S BASIC DEVELOPMENT



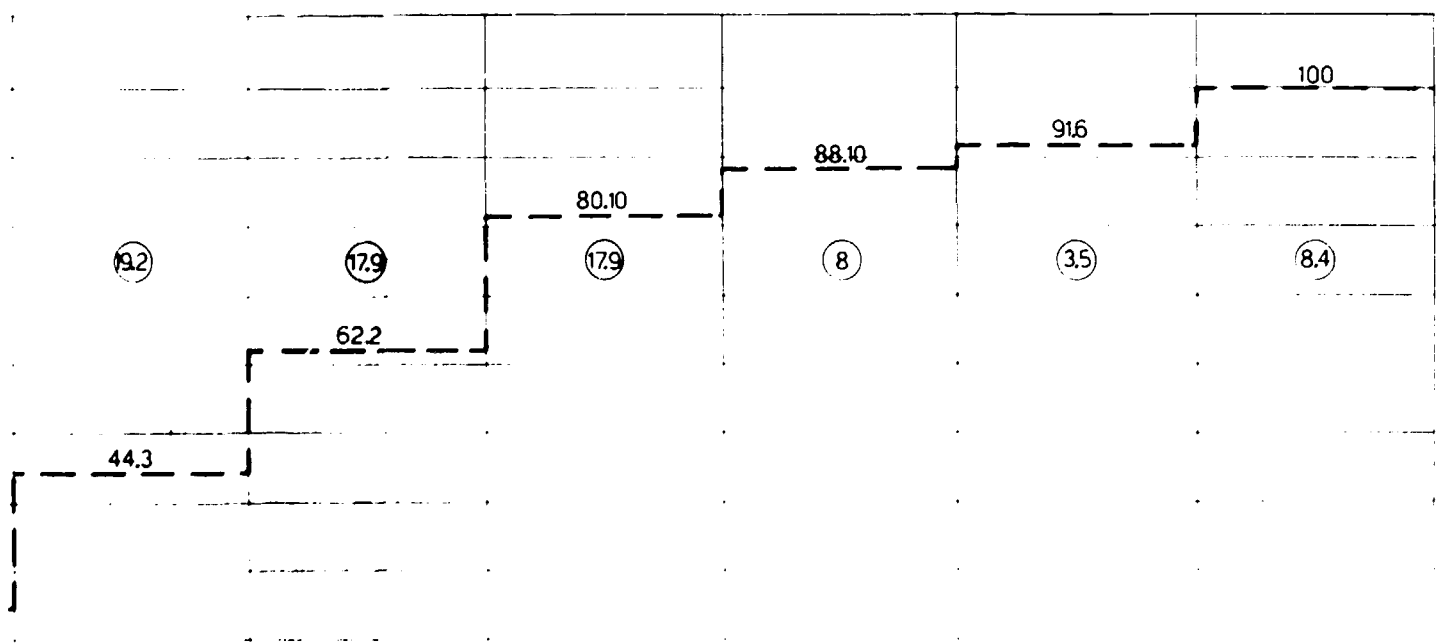
SECTION 1



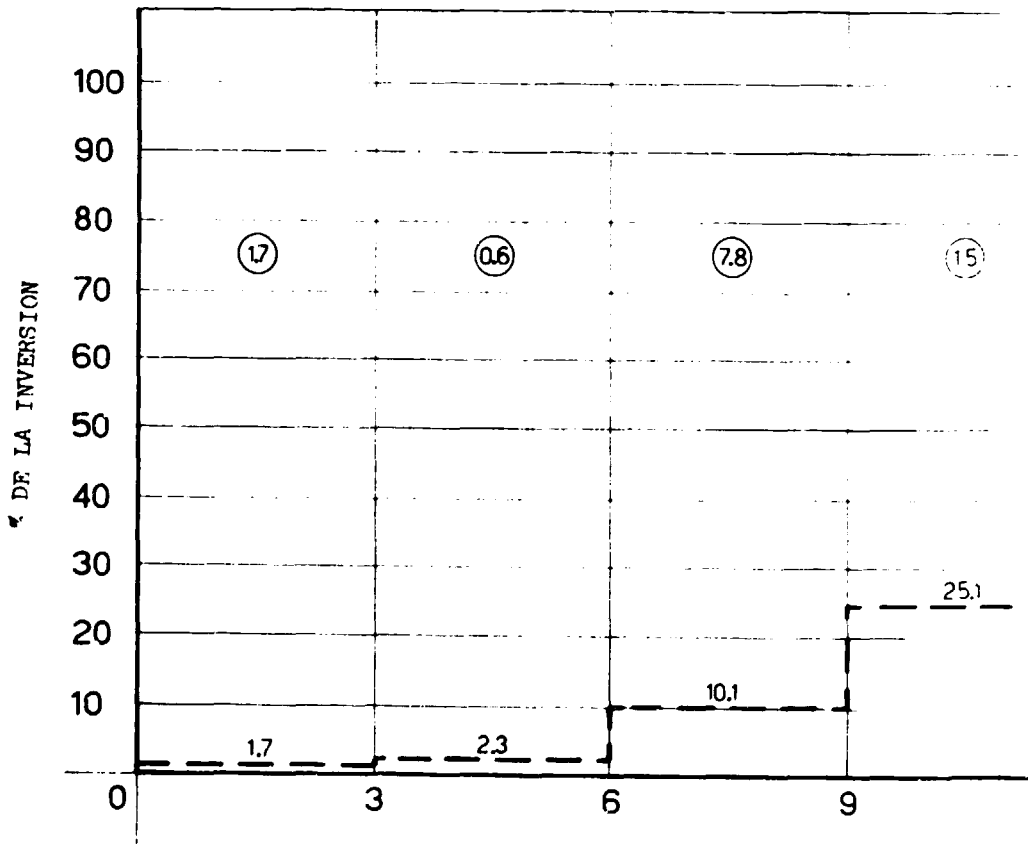
LOG DE EJECUCION DEL PROYECTO
 SIC DEVELOPMENT PROGRAM



SECTION 2



OBRAS CIVILES : PROYECTO					
CONSTRUCCION					
PRIERAS					
EQUIPO MECANICO Y PARA LA PLANTA PILOTO: PROYECTO					
CONSTRUCCION DE LAS OBRAS					
INSTALACION EN EL EMPLAZAMIENTO					
PRUEBAS Y PUESTA EN MARCHA					
EQUIPO ELECTRICO Y DE LABORATORIO: PROYECTO					
CONSTRUCCION DE LAS OBRAS					
INSTALACION					
PRUEBAS Y PUESTA EN MARCHA					
PRUEBA FINAL GENERAL					



SECTION 3

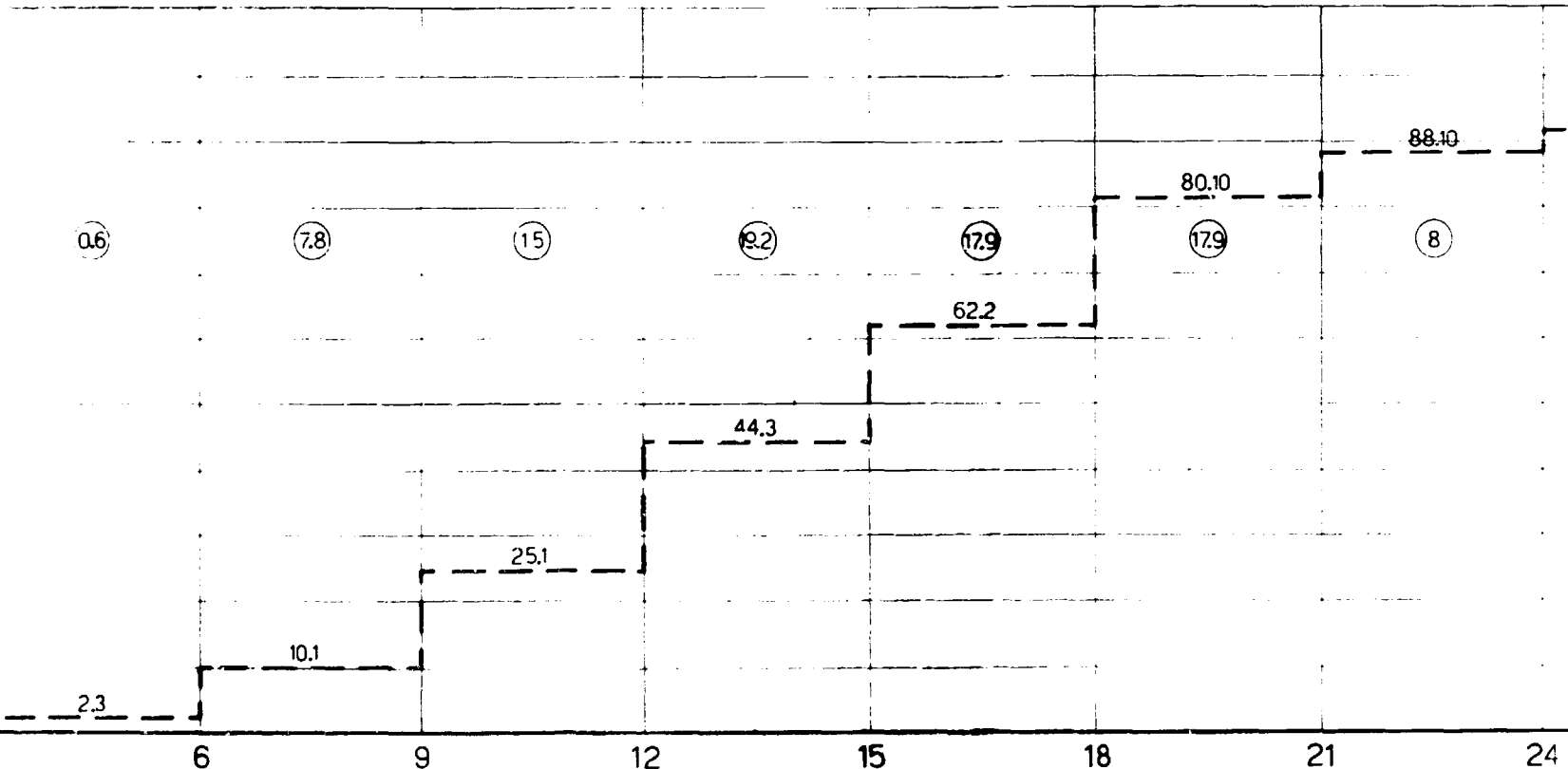
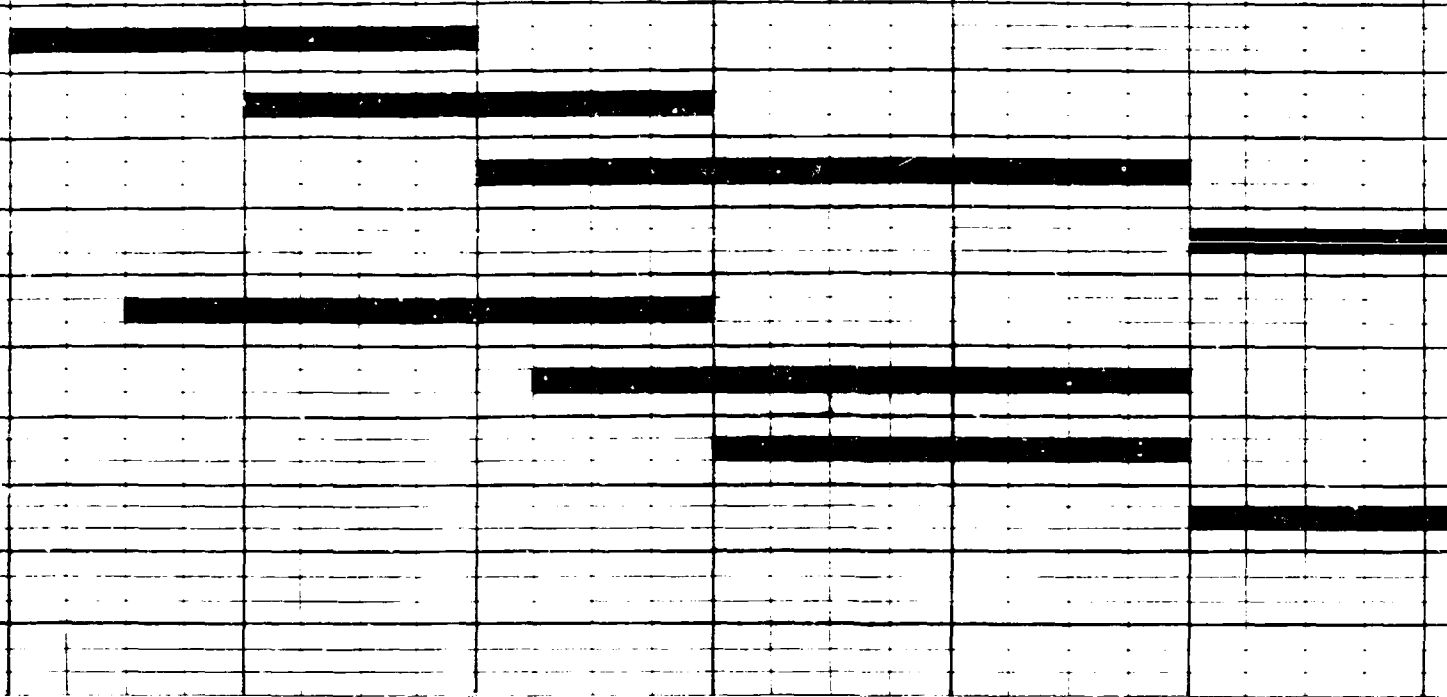
--- LINEAS PUNTEADAS: PROGRESION DE GASTOS COMO PORCENTAJE DE LA INVERSTON TOTAL.

○ CIFRAS DENTRO DEL CIRCULO: GASTOS TRIMESTRALES COMO PORCENTAJE DE LA INVERSTON TOTAL.

NOTA: ESTE CRONOGRAMA DE LAS HIPOTESIS SIG...

A) EL MONTO DE LA APROXIMADAMENTE EN A VALORES ACTUALES

B) EL COSTO DE LA

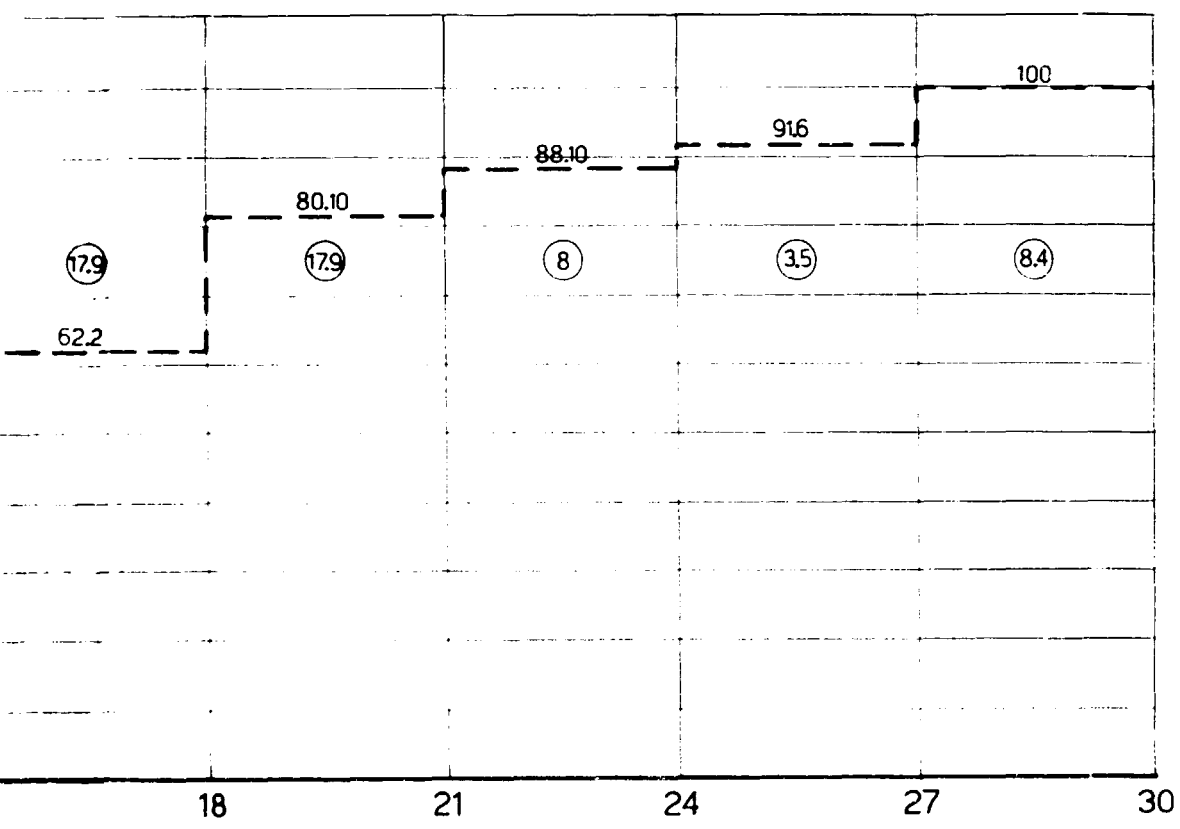
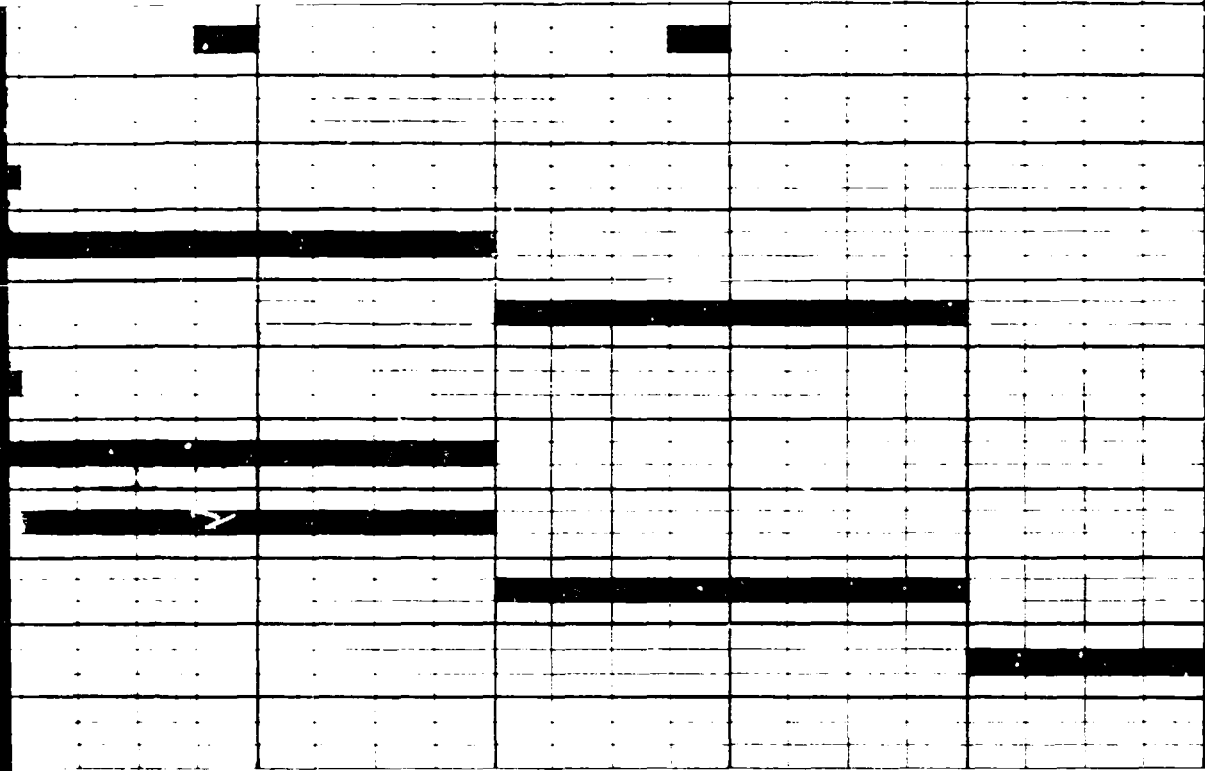


SECTION 4

NOTA: ESTE CRONOGRAMA DE GASTOS SE BASA EN LA HIPOTESIS LAS HIPOTESIS SIGUIENTES:

A) EL MONTO DE LA INVERSION DEBE SER DE APROXIMADAMENTE ENTRE 6 Y 7 MILLONES DE DOLARES EE.UU., A VALORES ACTUALES

B) EL COSTO DE LA INVERSION ESTA SUBDIVIDIDO POR PARTES IGUALES ENTRE LAS OBRAS CIVILES, MECANICAS Y ELECTRICAS, QUEDANDO INCLUIDO EN LAS DOS ULTIMAS EL EQUIPO PARA LAS INSTALACIONES PILOTO Y LOS LABORATORIOS



SECTION 5

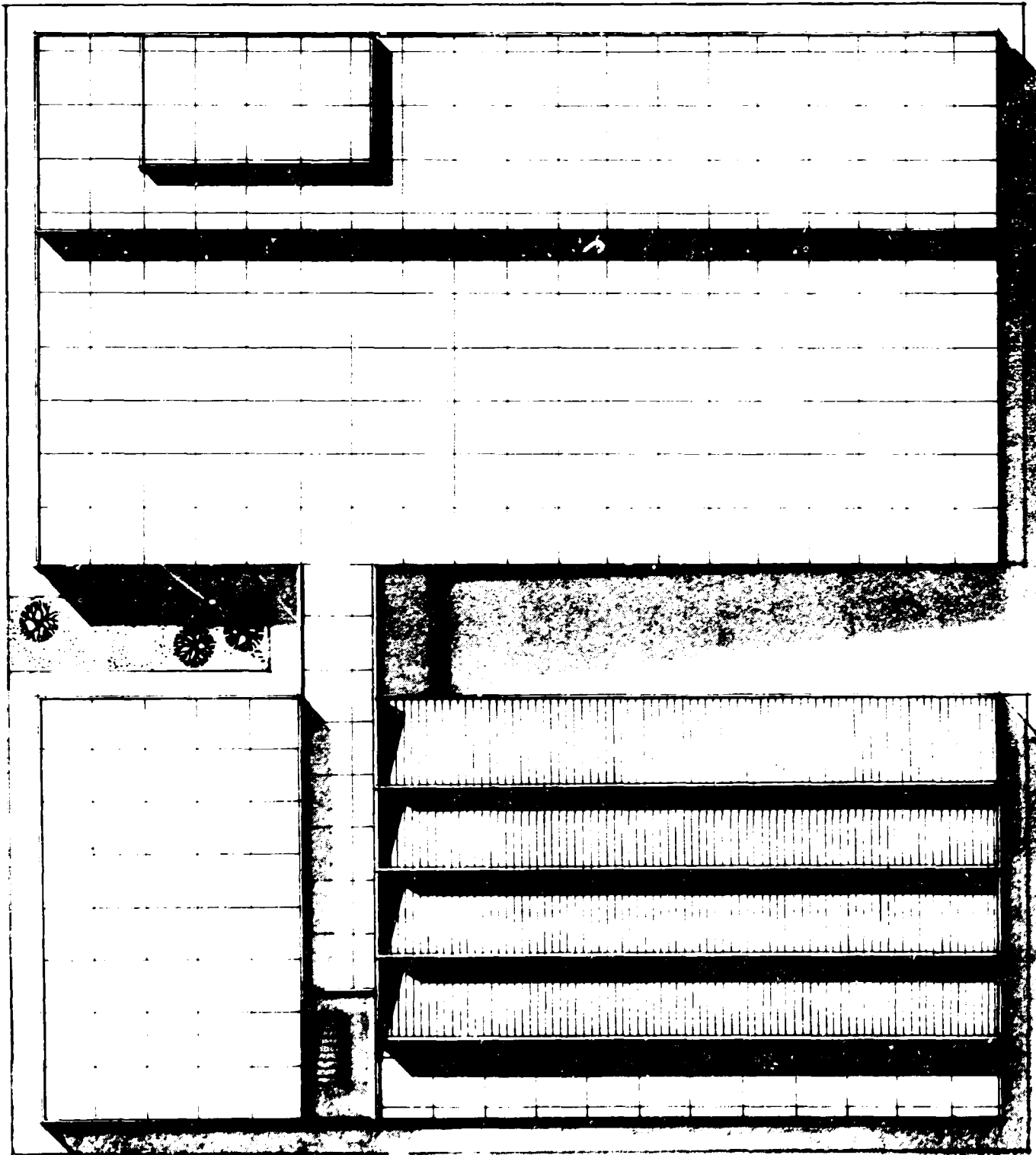
HIPOTESIS

DOLARES FR. IUI,

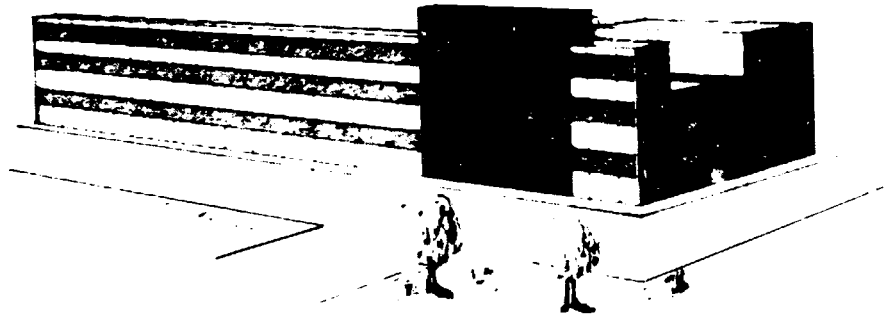
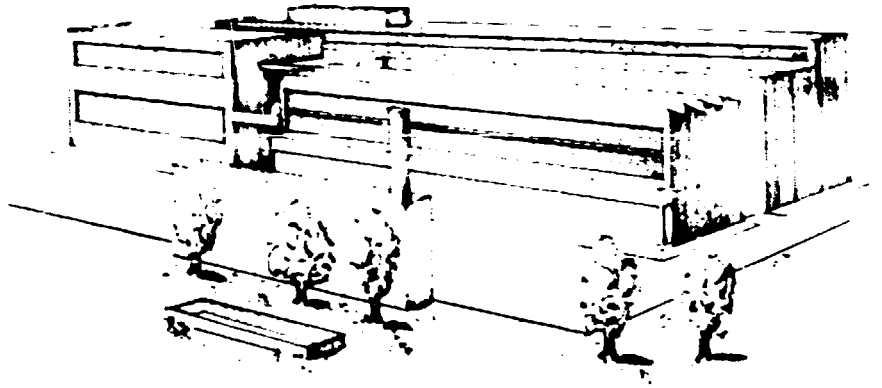
TOTDO
ERS,
A

PROF. ING. RAFFAELE FALINI		VOLUME N°	
VIA SAVONAROLA 19 - 20149 MILANO		ATTIVITÀ N°	
		ALLEGATO N°	
		disegnato	data
		SCALE	
		M.20_03	
		meditazione	autografo
		Questo disegno non può essere riprodotto o copiato a fini senza nostra preventiva autorizzazione.	

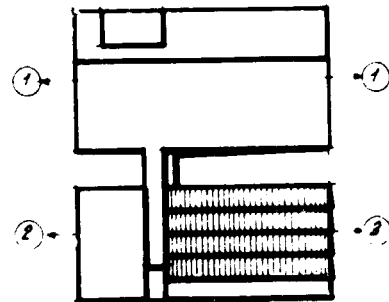
CENTRO DE INVESTIGACIONES
SOBRE ANTIBIOTICOS EN A.C.
CRONOGRAMA DE GASTOS



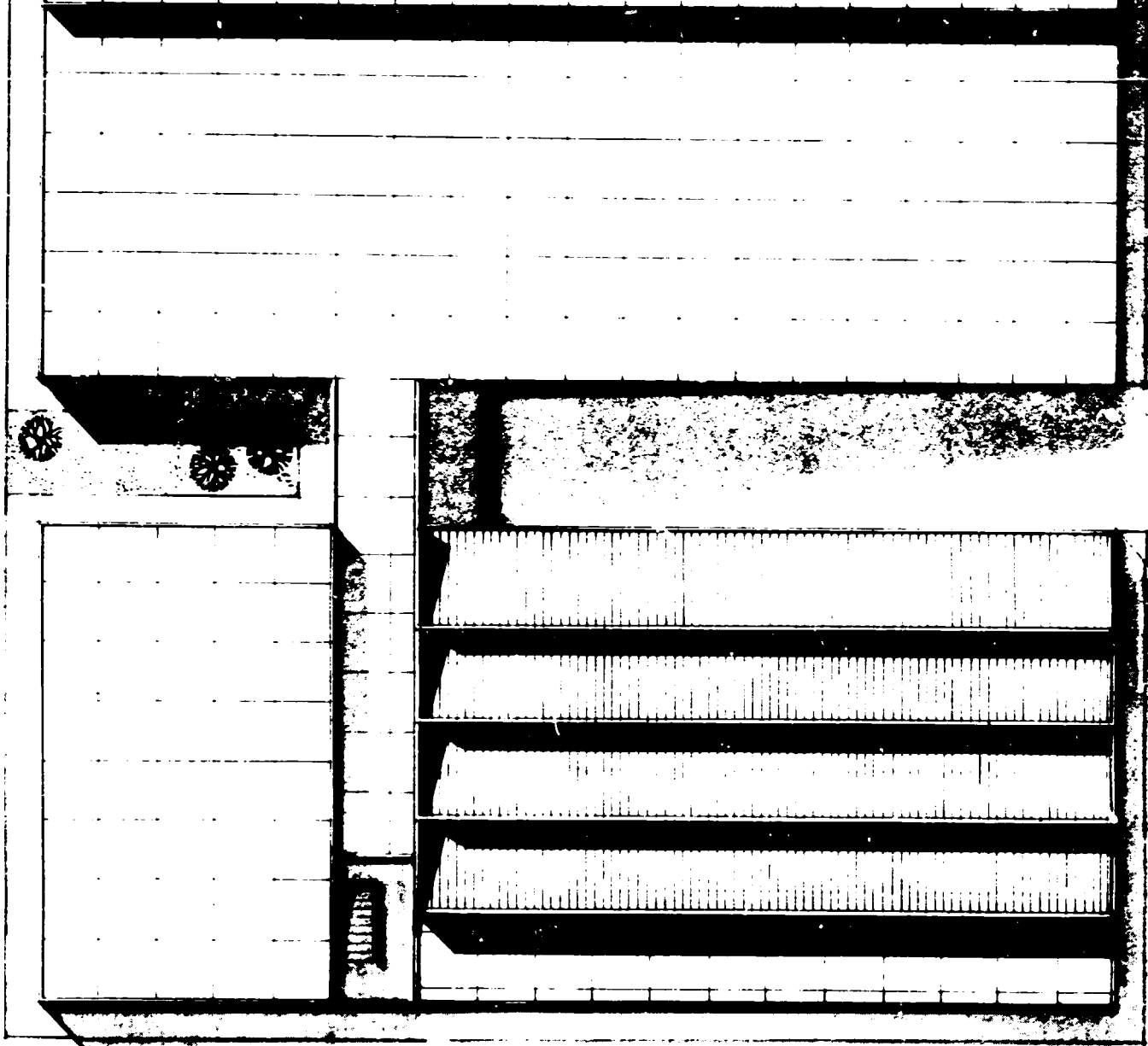
SECTION 1



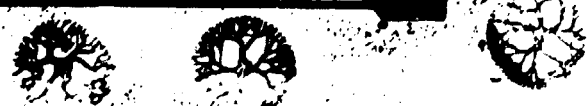
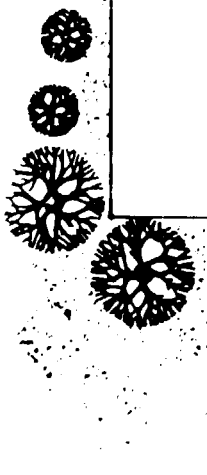
SECTION 2

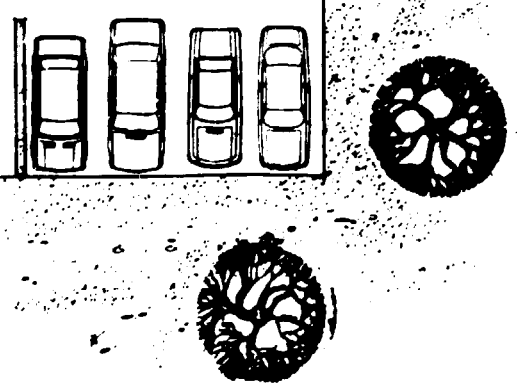
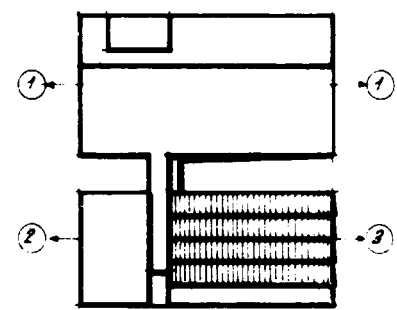
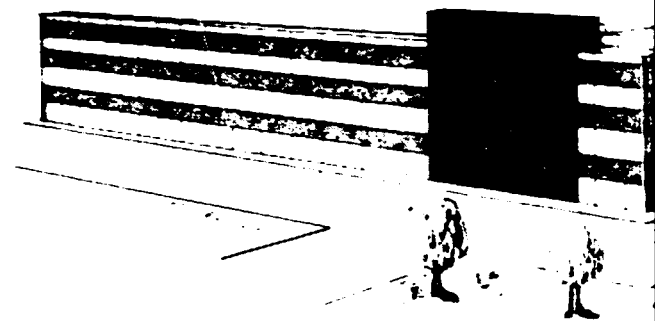
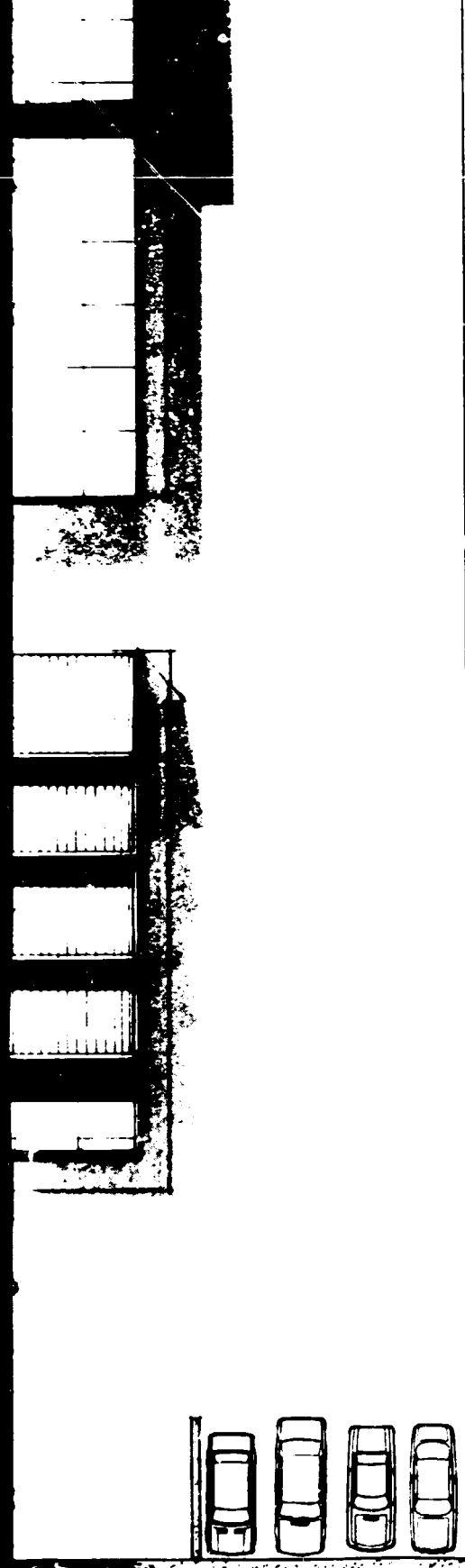


- 1 Ampliacion del
- 2 Ampliacion de
de fermentacion
- 3 Ampliacion de
quimica



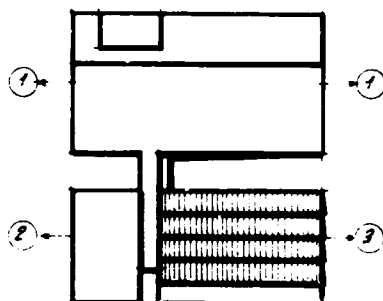
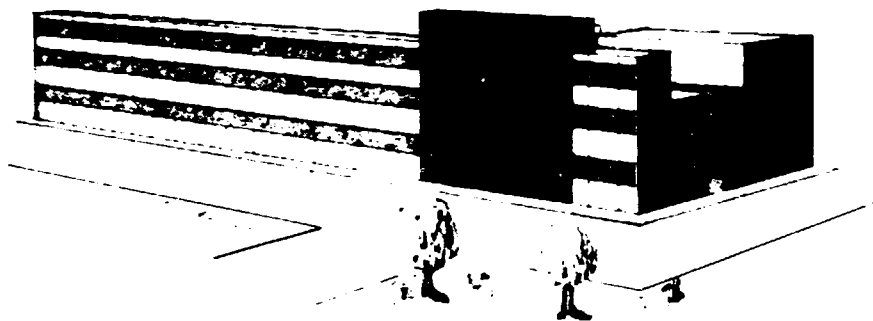
SECTION 3





SECTION 4

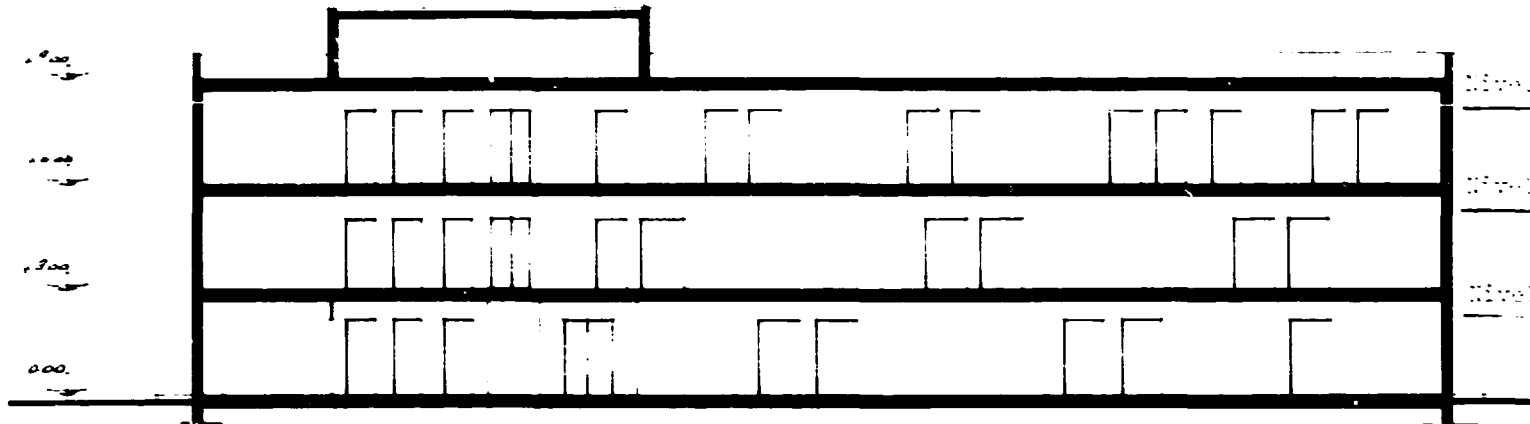
PROF. IK
VIA SA



- 1 Ampliacion del laboratorio
- 2 Ampliacion de la seccion de fermentacion
- 3 Ampliacion de la planta quimica

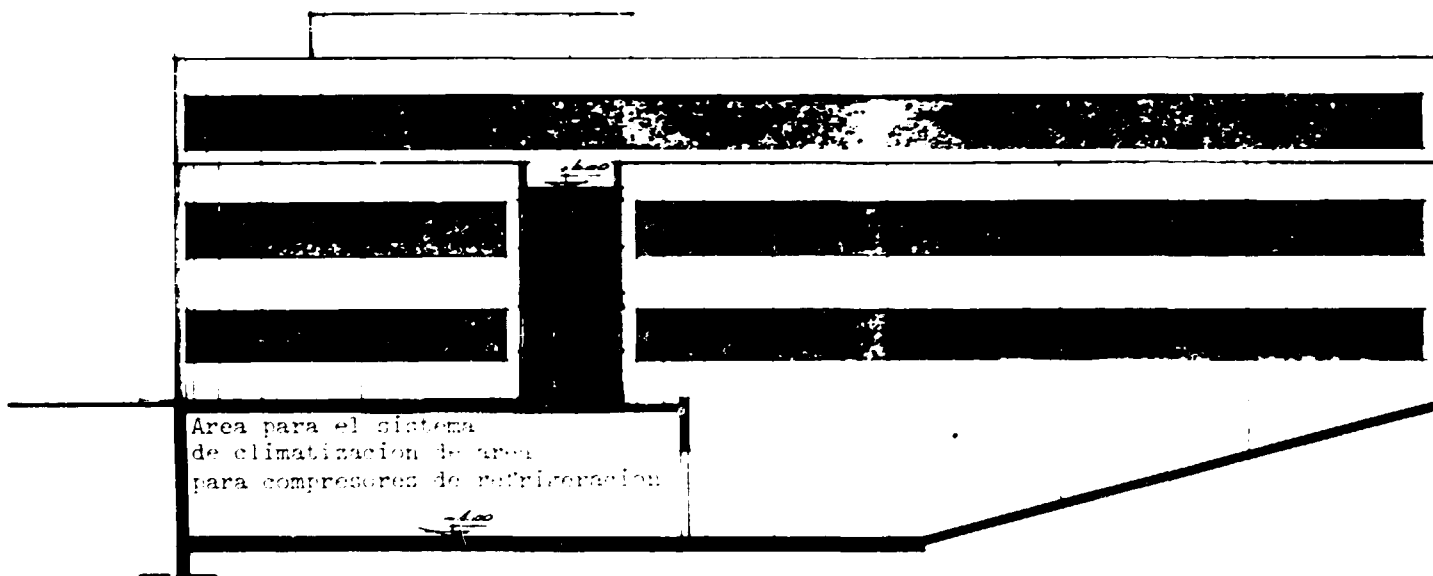
SECTION 5

PROF. ING. RAFFAELE FALINI VIA SAVONAROLA 19 - 20149 MILANO		VOLUME N° ATTIVITÀ N° ALLEGATO N°	
Centro de Investigaciones sobre antibioticos en A.C. Plano de Planta +0,00 y Bocetos de perspectiva		Disegnato SCALE 1: 200	Contrattato DATA DISEÑO N. OC_10_03
		Modifica II Costituzione	Data Costituzione
<small>Questo disegno non può essere riprodotto o usato a fini commerciali senza permesso scritto</small>		4 8 0 0	

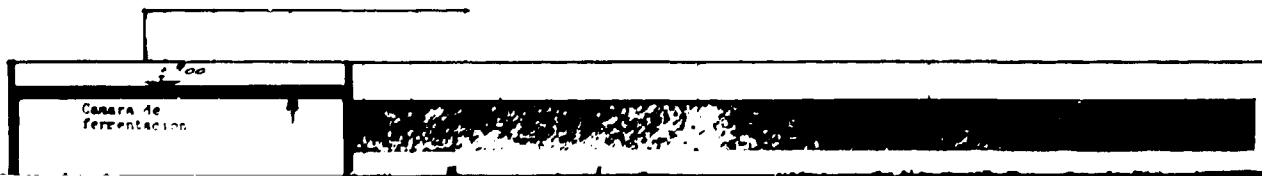


SECCION A - A

SECTION 1



SECCION B - B



Nivel tecnico
para
lectores

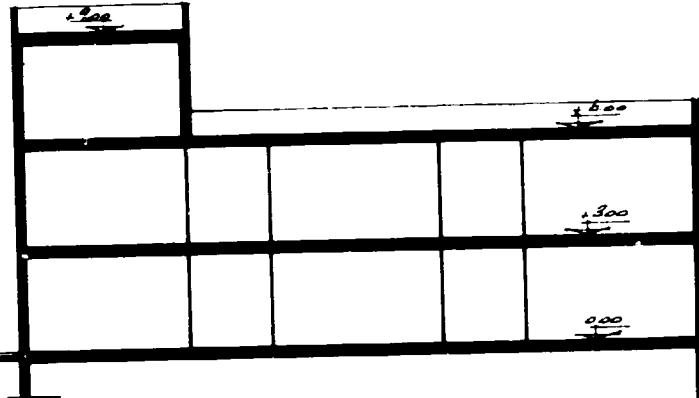
Nivel para direccion y invitados

Nivel para laboratorios microbiol.

Nivel para laboratorios quimicos

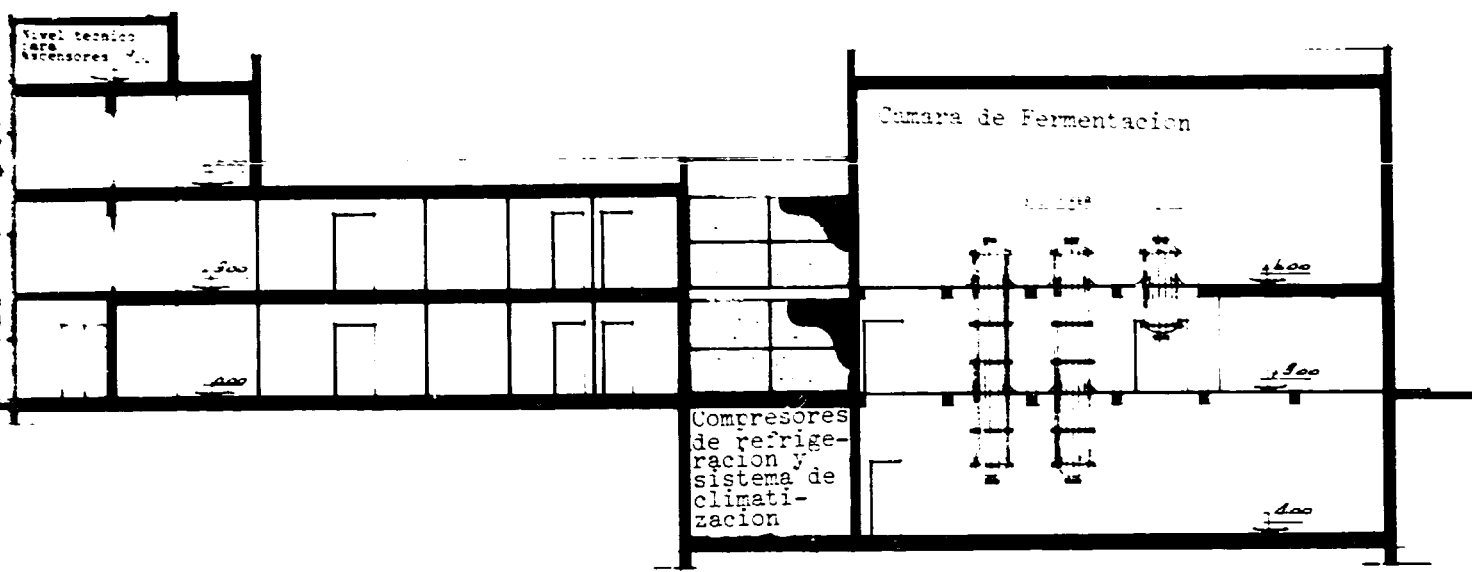
Compres
de refr
racion
sistema
climati
zacion

SECTION 2



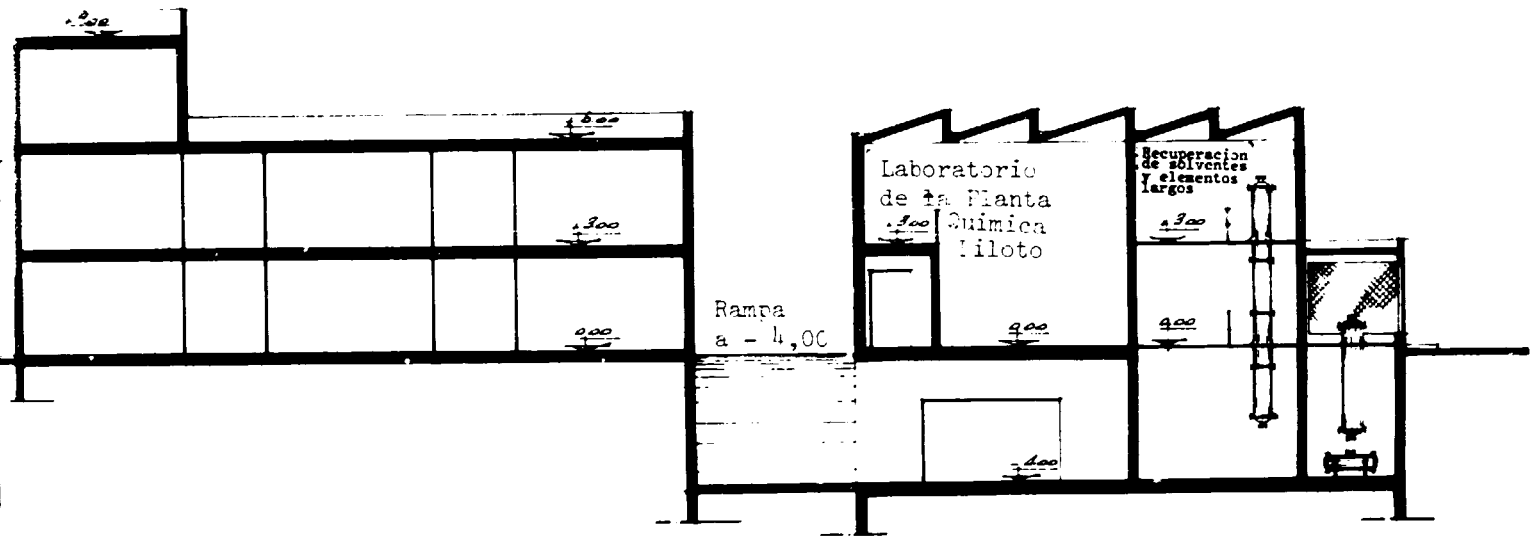
Rampa

Rampa
2 -

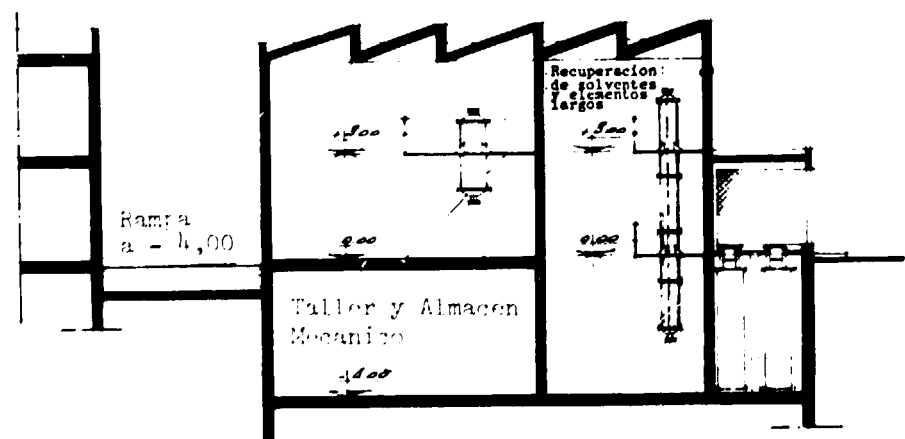


SECCION D - D

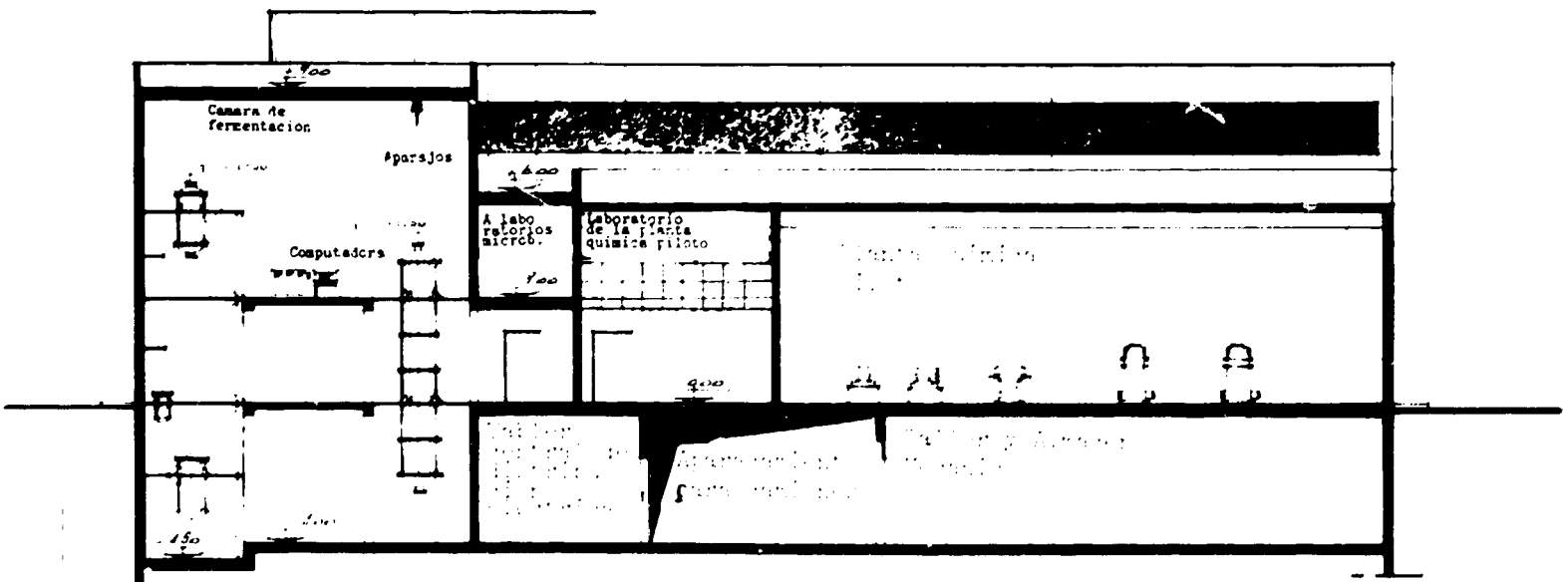
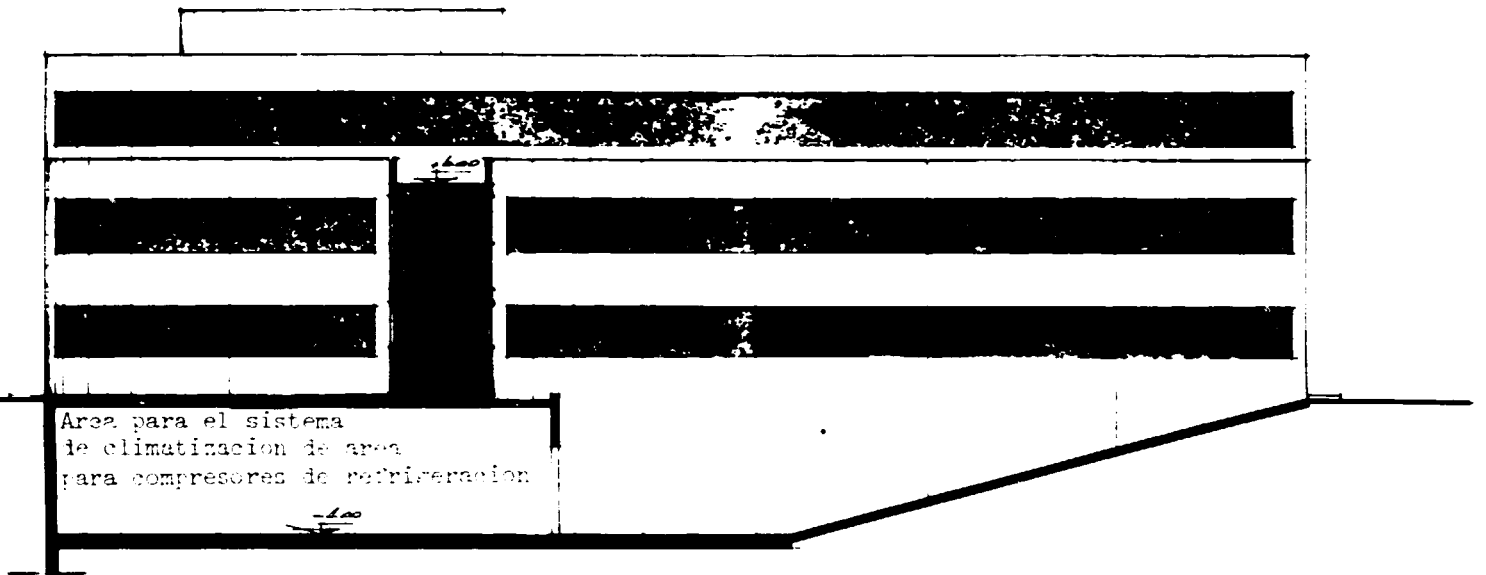
SECTION 3

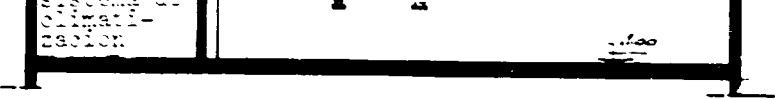


SECCION E - E

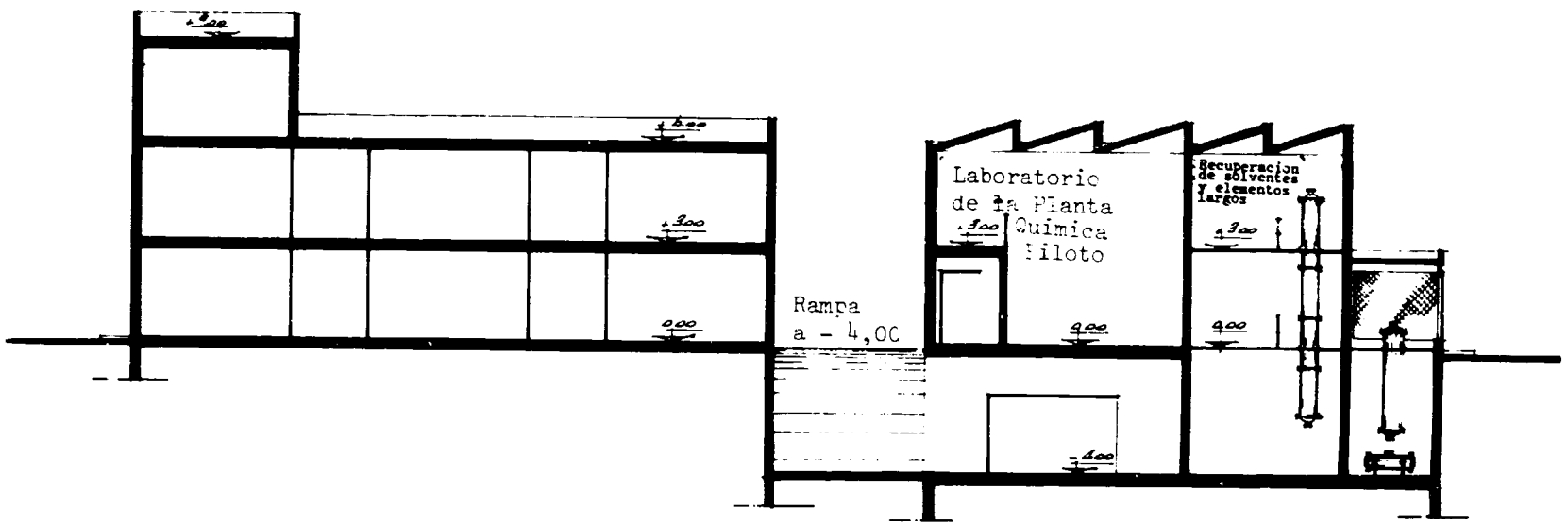


SECCION F - F

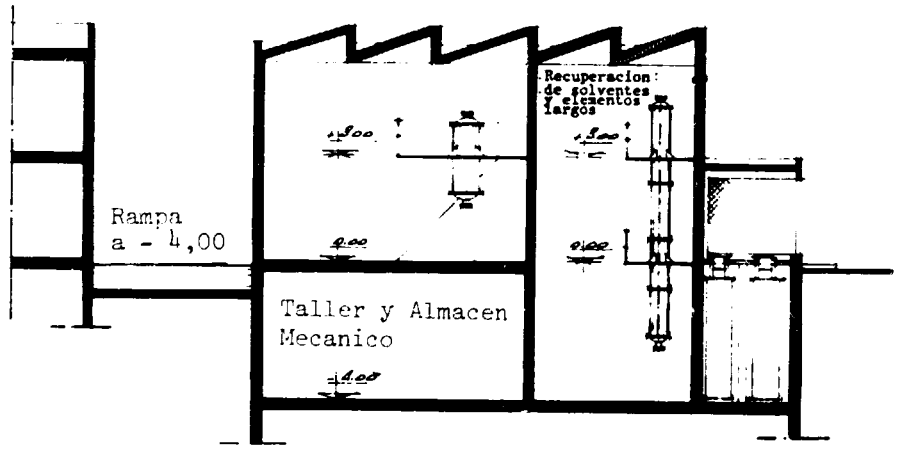




SECCION D - D



SECCION E - E



SECCION F - F

SECTION 5

PROF ING RAFFAELE FALINI VIA	
CENTRO DE INVESTIGACIONES SOBRE ANTIBIOTICOS EN A.C. SECCION TRANSVERSAL	VOLUME N. ATTIVITÀ N. ALLEGATO N. <small>disegnato controllato data</small>
	SCALE DISEGNO N. 1 200 OC.20.02
	<small>modificata sostituita</small>
	<small>Questo disegno non può essere riprodotto o copiato a fini commerciali senza permesso scritto</small>

T D

T E

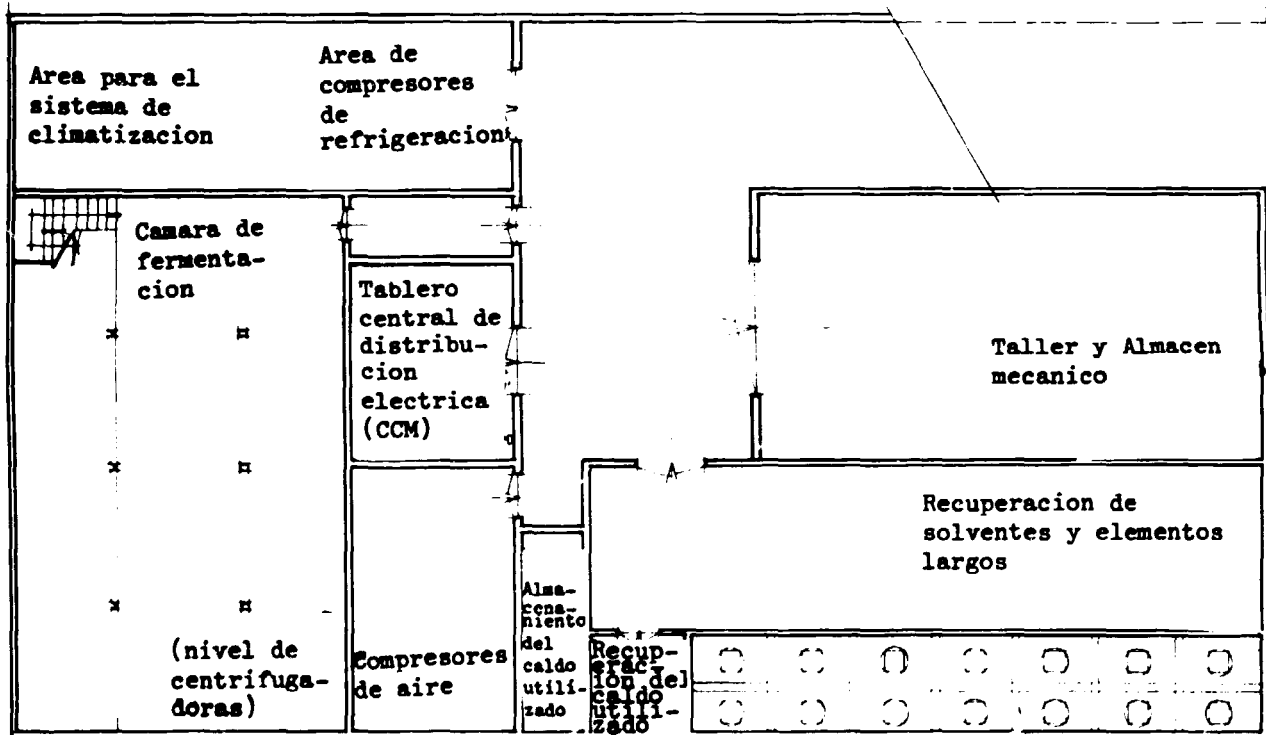
T F

B

C

B

C



T D

T E

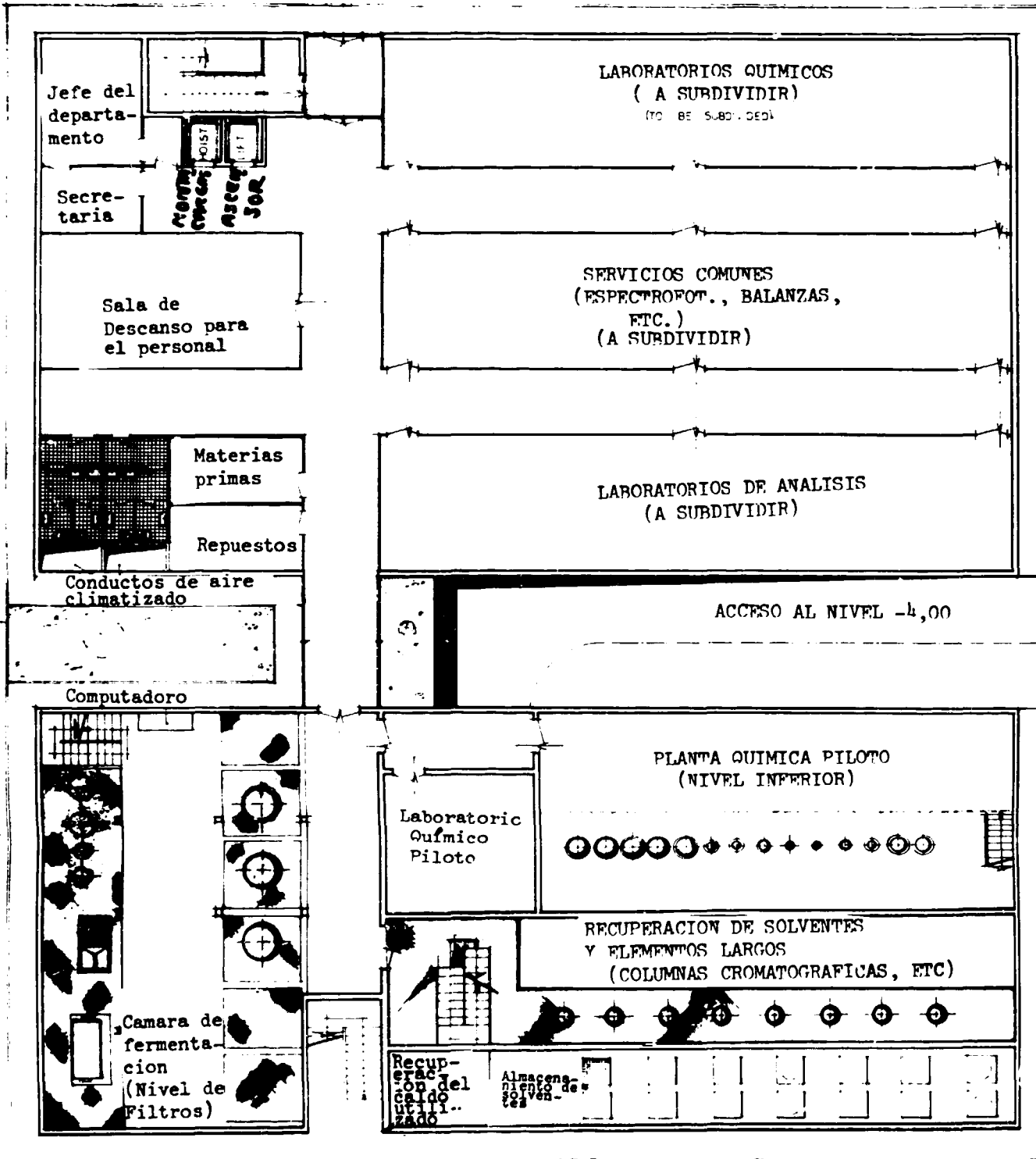
T F

PLANO DEL NIVEL - 4,00

Entrada Principal

IV E

IV F



IV D

IV E

IV F

SECTION 1

PLANO DEL NIVEL 0,00

secretaria
No. 50

Sala de Descanso para el personal

Materias primas

Repuestos

SERVICIOS COMUNES
(ESPECTROFOT., BALANZAS, ETC.)
(A SUBDIVIDIR)

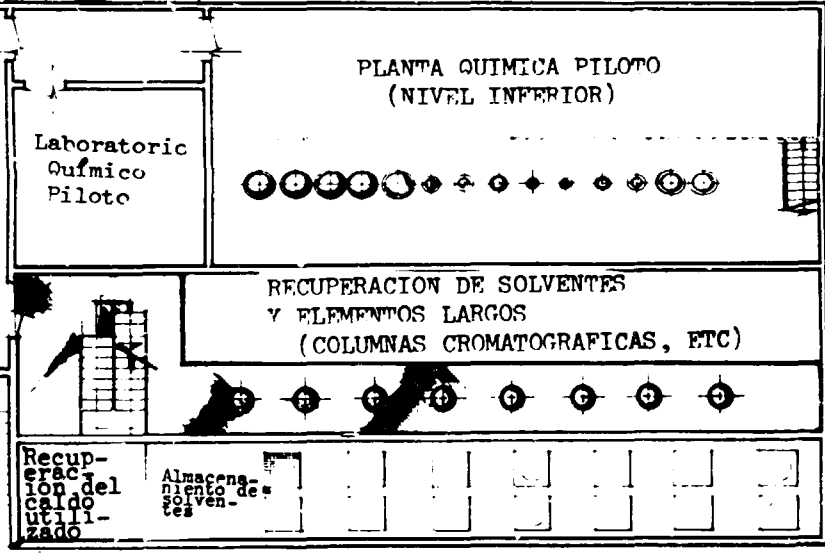
LABORATORIOS DE ANALISIS
(A SUBDIVIDIR)

Conductos de aire climatizado

Computadoro

ACCESO AL NIVEL -4,00

Camara de fermentacion
(Nivel de Filtros)

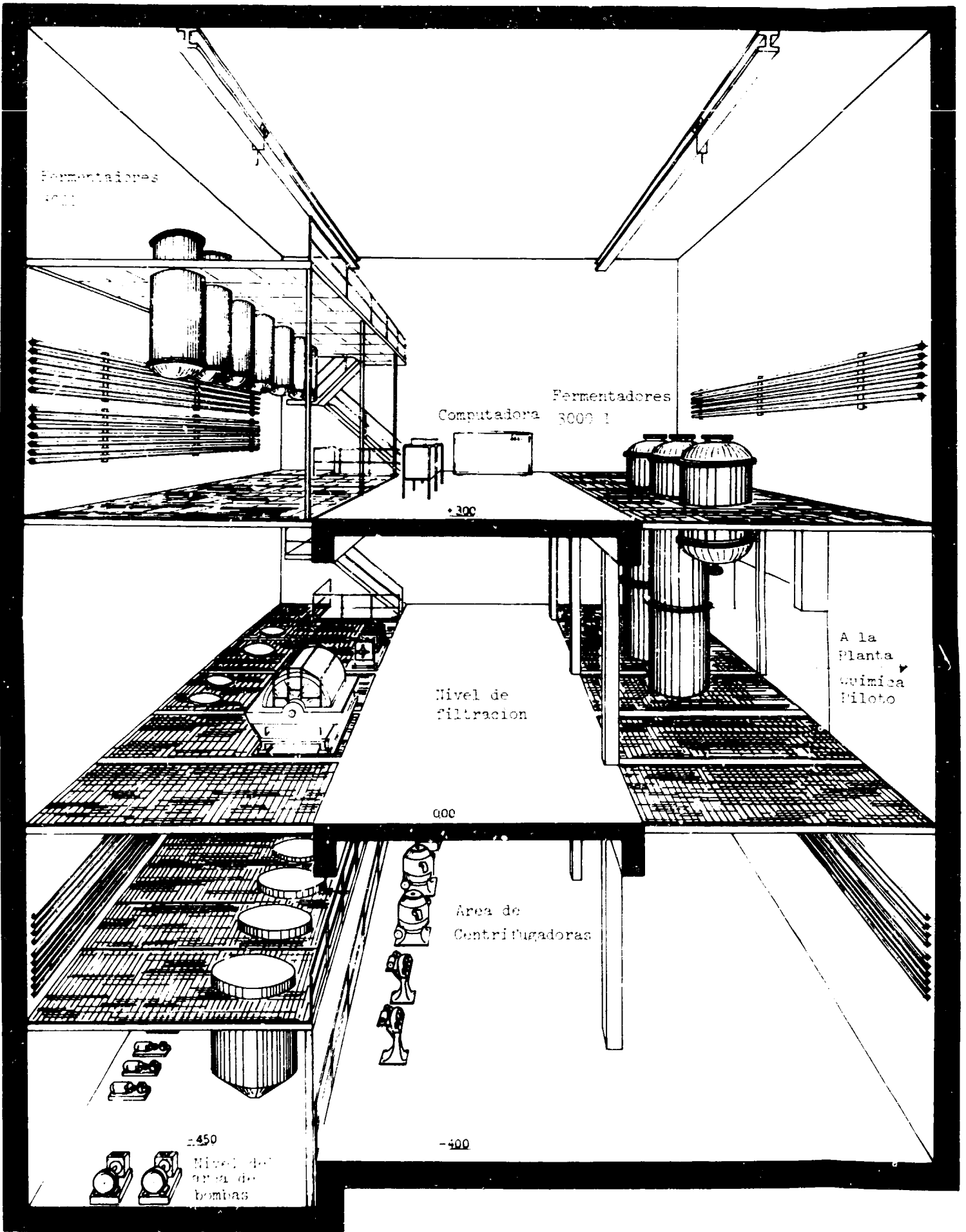


A D E F

PLANO DEL NIVEL 0,00

SECTION 2

PROF. ING. RAFFAELE FALINI	
C. C. 10/10/1969 - 10/10/1969 M. 10/10	
CENTRO DE INVESTIGACIONES SOBRE ANTIBIOTICOS EN A.C.	
-4,00 Y 0,00	
PLANO DE PLANTA	
VOLUME N°	
ATTIVITA N°	
ALLEGATO N°	
disegnato	costruttore
SCALE	DISEGNO N.
1:200	OC_10_01
Questo disegno non può essere riprodotto o ceduto a terzi senza nostra preventiva sanzione scritta	



PROF ING RAFFAELE FALINI

VIA SAVONAROLA 19 20149 MILANO

Centro de Investi-
gaciones sobre anti-
bioticos en A.C.
Perspectiva de la
Camara de Fermenta-
cion.

VOLUME	N.º			
ATTIVITÀ	N.º			
ALLEGATO	N.º			
disegnato	controlato	data		
SCALE	DISEGNO N.			
	00.20-01			
modifico //	esistente			
Questo disegno non può essere riprodotto o ceduto a terzi senza nostra preventiva conoscenza scritta				



