



DOCUMENTOS DE TRABAJO

Documentos de Trabajo N°43

La insulina en la Argentina. Un análisis sectorial

Cristina Gramuglia, Cristina Godio [autoras]

Instituto de Investigaciones Gino Germani, Buenos Aires, 2005

Documento disponible para su consulta y descarga en el Repositorio Digital Institucional de la Facultad de Ciencias Sociales de la Universidad de Buenos Aires.
Para más información consulte: <http://repositorio.sociales.uba.ar/>

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Argentina.
Atribución-No comercial-Sin obras derivadas 4.0 (CC BY 4.0 AR)



La imagen se puede sacar de aca: https://creativecommons.org/choose/?lang=es_AR



Documentos de Trabajo

n° 43

La insulina en la Argentina Un análisis sectorial

**Cristina Bramuglia
Cristina Godio**

Abril de 2005



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES GINO GERMANI
FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
ARGENTINA

Los DOCUMENTOS DE TRABAJO son elaboraciones de investigadores del Instituto. Previo a su publicación, estos documentos son evaluados por dos especialistas en el tema y luego discutidos en un Seminario, con la presencia de los autores/as y de investigadores del Instituto.

Asesora Editorial: Mabel Kolesas

ISBN 950-29-0850-3

Fecha: Abril de 2005

**Instituto de Investigaciones Gino Germani
Facultad de Ciencias Sociales. UBA
Uriburu 950, 6° piso
(C1114AAB) Buenos Aires. Argentina
Teléfono: (5411) 4508-3815; Fax: (5411) 4508-3822
e-mail: iigg@mail.fsoc.uba.ar
Centro de Documentación e Información
e-mail: cdi@mail.fsoc.uba.ar
<http://www.fsoc.uba.ar>**

Resumen

El trabajo estudia la historia de la producción de insulina en la Argentina, así como de sus importaciones y exportaciones; analiza las características del mercado de insulina y el tipo de innovación local y destaca los efectos terapéuticos de los diferentes tipos de insulina. Se trabajó con la hipótesis de que en situaciones de bruscos cambios de precios relativos surgirían nuevos proyectos de producción local de insulina.

Abstract

This research aims to analyze the pattern of local manufacture of insulin in Argentina, including the market morphology and the main aspects of insulin technological innovation in Argentina. Therapeutic effects of different kinds of insulin have been studied. The original idea has been that the outcome of sharp changes in relative prices would foster new productive initiatives.

Cristina Bramuglia

Licenciada en Economía. Realizó estudios de posgrado en la Universidad de California, Los Angeles , en el Programa Latin American Studies. Como economista su especialidad es la realización de diagnósticos y análisis de actividades industriales. Actualmente integra el Grupo de Estudios Sociales sobre Ciencia y Tecnología, en el Instituto de Investigaciones Gino Germani.

Cristina Godio

Farmacéutica, Magister en Salud Pública, Profesional Asistente del CONICET. Desarrolla tareas de investigación en el Área de Salud del Instituto Gino Germani sobre Alcoholismo y Prevención de VIH-SIDA.

Indice

Introducción	5
La industria farmacéutica como marco	7
Insulinas. Descripción del producto y fisiología.	20
La producción de insulina en la Argentina	25
Cuadro N°1	32
Cuadro N°2	33
Cuadro N°3	34
Cuadro N°4	36
Cuadro N°5	38
Conclusiones	39
Bibliografía	42

INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona descubierta en 1921 en los Estados Unidos. Es una hormona proteica producida por el páncreas que consiste, básicamente, en 51 amonoácidos modificados. En la Argentina pudo ser reproducida en 1922 y salió a la venta poco después alargando la esperanza de vida de muchos pacientes insulino dependientes.

Hay muy pocos estudios económicos sobre la producción de insulina en la Argentina. Esta investigación se propone analizar la evolución histórica de la producción de insulina, considerando la diferenciación de producto, el grado de dependencia externa para el abastecimiento de la demanda local, los precios internos, el nivel de las exportaciones, el grado de concentración de la oferta, las características de la demanda -es decir las peculiaridades de la población diabética- y los efectos del abandono de la convertibilidad en el abastecimiento de este producto específico. Otro propósito paralelo es analizar los efectos terapéuticos de las diferentes variedades de insulina.

La elección de este producto farmacéutico responde a dos motivos principales. En primer lugar se trata de un producto de origen biológico natural donde la Argentina tiene ventajas comparativas dada la dotación de recursos naturales. En segundo lugar, y no menos importante, la insulina es un producto cuyo consumo resulta indispensable para un porcentaje de la población diabética.

El proceso de innovación relativamente complejo, asociado a investigaciones científicas costosas y sujeto a controles de calidad y de eficacia clínica, de un producto como la insulina, provocó la concentración de la producción. Las innovaciones significativas se realizaron en los países desarrollados. Históricamente se ha conformado un oligopolio tanto en el mercado mundial como en el local, es decir, un mercado en el cual hay pocas y grandes empresas productoras de insulina en posición de liderazgo.

En la Argentina la evolución histórica de la producción de insulina muestra que las innovaciones fueron incrementales, es decir, no hubo búsqueda de nuevas moléculas sino que se reprodujeron a escala industrial variedades de insulina ya conocidas provenientes, en su mayoría, de las casas matrices de las grandes y pocas empresas multinacionales que tienen hegemonía en el mercado mundial.

El marco conceptual se construyó en base a la literatura especializada en la industria farmacéutica. Nuestro supuesto es que las empresas productoras de insulina se comportan en forma similar al conjunto de la industria farmacéutica.

LA INDUSTRIA FARMACEUTICA COMO MARCO

En términos analíticos, los modelos de comportamiento empresario de tipo competitivo con libre juego de las fuerzas del mercado (*laissez-faire*) no son un marco pertinente para explicar la dinámica de la industria farmoquímica en general y la de la insulina, en particular.

La industria farmacéutica a nivel internacional y nacional constituye un típico oligopolio con empresas pequeñas, medianas y grandes, estas últimas con una clara posición dominante. El tipo de productos y el grado de diferenciación de los mismos, así como la complejidad de los procesos de elaboración son uno de los factores que explican este fenómeno. Otro de los rasgos típicos de este mercado es que el consumidor no elige el producto, sino que son los médicos y/o los sistemas de seguridad social y las medicinas prepagas las que financian la compra, excepto en los casos en los cuales el consumidor no está incluido en los sistemas de salud vigentes.

A los fines de este trabajo, simplificando, se clasificará a los países en desarrollados y periféricos como resultado del desarrollo histórico, las instituciones y niveles de ingreso de los países. En el bloque de América Latina hay un subconjunto de países integrado por Argentina, Brasil y México que han tenido un desarrollo industrial relativamente similar.

Existe un consenso en la literatura especializada en economía industrial en destacar la incidencia que tuvo en el desarrollo de la industria farmacéutica de los últimos cincuenta años la implementación de normas para la aprobación de nuevos medicamentos¹.

En los países desarrollados se produjo un profundo cambio estructural en la industria farmoquímica con la búsqueda de drogas para el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. La investigación asociada a este tipo de drogas ha sido compleja, larga y riesgosa aumentando

(1) CEPAL. (1987). La industria farmacéutica y farmoquímica: desarrollo histórico y posibilidades futuras. Argentina, Brasil, y México. *Estudios e informes* N°65. Citado en Katz, Jorge M. 1995.

significativamente los tiempos de maduración y los costos del proceso innovativo.

Estos costos se incrementaron por la aplicación de leyes normativas muy estrictas que obligaban a las empresas a aportar pruebas de eficacia de los nuevos medicamentos. Este cambio, iniciado en los Estados Unidos se extrapoló a Alemania, Gran Bretaña y Suiza. En Estados Unidos esto ocurrió con la conocida enmienda Kefauver Harris en 1962 de la FDA (*Food and Drug Administration*). El aumento del costo de investigación farmacéutica estimado por Jesse J. Freeman y J. D. Cooper (1973) que, en 1962 rondaba los 2 ó 3 millones de dólares por producto, llegó hacia la década de los 80 a los 30-50 millones de dólares según la complejidad del proceso. El riesgo al fracaso durante la etapa de farmacología clínica se incrementó por la incertidumbre de los instrumentos jurídicos regulatorios.

Efectivamente, y en base a una estimación analizada en Estados Unidos por H. Clymer "*The Changing Costs and Risks of Pharmaceutical Innovations*" (1969), el programa típico de investigación que requería dos o tres años se duplicó debido a la gran variedad de estudios de farmacología clínica, de toxicología, etc., que fueron introducidas en ese país.

Como resultado de la implementación de estos instrumentos creció el interés en las mayores firmas farmacéuticas norteamericanas de vender sus productos a países periféricos y la creación de filiales en todo el mundo.

Este proceso iniciado en la década de los 60, se profundizó siendo América Latina uno de los principales destinos. En Europa también se instalaron filiales de empresas norteamericanas debido a que, en los regímenes de estos países el costo de la actividad de investigación era menor que en Estados Unidos por efecto de las regulaciones.

La internacionalización de las empresas multinacionales ha buscado la reducción de costos, por un lado, y la posibilidad de introducir nuevos productos en mercados más "benignos" y, finalmente el aprovechamiento de la formación de recursos humanos en campos diversos como la biología, farmacología molecular y bioquímica. De ahí que trabajos de la OECD como

Multinational Enterprises, Government and Technology de M.L. Bustalls, J.H. Dunning y A. Lake (1981) estiman que entre 1950 y 1970 el plazo medio de innovación en nuevo fármaco ha pasado de 5 a 15 años. Por otra parte, desde el punto de vista económico, la noción de homogeneidad de producto varía, ya que un mismo principio activo puede tener diferentes usos específicos y presentaciones diversas.

El perfil de la industria farmacéutica de los países desarrollados varía según los países. Algunos países como Bélgica, Dinamarca, Italia, Suecia y Japón tienen importantes empresas farmacéuticas nacionales. En otros predominan los conglomerados multinacionales, como en Estados Unidos.

En los países periféricos la evolución de la industria farmacéutica siguió un proceso diferente. En el subconjunto de países como Argentina, Brasil y México hubo un incipiente expansión farmacéutica en la década de 1920 y 1930. La elaboración de productos biológicos, vacunas, sueros y algunas materias primas básicas como hormonas derivadas de la producción agrícola y ganadera y de productos naturales comenzó a desarrollarse. De hecho, la producción de insulina en la Argentina se inició en 1924, poco después que en los Estados Unidos.

Típicamente, las empresas farmacéuticas de estos países como Argentina, Brasil y México utilizan materias primas claves, drogas activas, de origen importado, realizan escasa actividad de investigación y desarrollo y desembolsan un elevado pago al exterior en concepto de regalías.

Las razones para la importación de drogas activas son: la utilización de economías de escala en las plantas productoras y la utilización de precios “de transferencia” o “precios de cuenta” entre las casas matrices y filiales.

Hubo un debate que resulta ilustrativo para destacar la finalidad de la utilización de los precios de cuenta. El Comité Parlamentario de Gran Bretaña analizó el caso de Hoffman La Roche en relación a los precios de transferencia de clordiazepóxido y del diazepam (Librium y Valium respectivamente) en *“Chordiazepoxide and Diazepan. The Monopolies Comisión”*, House of Commons, HMSO, Londres, 1973. Surge de la lectura del mismo que los

precios de transferencia constituyen un elemento que no tiene otro significado económico que servir como instrumento para mostrar la rentabilidad contable que se desea presentar en los balances empresarios en cada una de sus filiales. La forma típica de operar de la empresa multinacional consiste en maximizar la ganancia global de todas sus plantas. Dado que esta es la lógica de las empresas multinacionales a largo plazo, su presencia en los países periféricos genera conflictos con las empresas farmacéuticas locales.

La presencia de empresas farmacéuticas locales se habría consolidado en la década de los ochenta. Tanto en Argentina, Brasil y México se detectaron empresas de capital nacional que se dedican a la fabricación de materias primas, síntesis orgánica, fermentación y producción de productos biológicos. También las filiales de empresas multinacionales realizan algún tipo de actividad de investigación y desarrollo pero son muy inferiores a las registradas en los países desarrollados.

Una de las conclusiones del estudio realizado por la CEPAL para América Latina es que, en estos países, la innovación en la industria farmacéutica no consiste en la búsqueda de nuevas moléculas sino en reproducir a escala industrial una molécula química ya conocida. Este hecho es relevante, ya que implícitamente está suponiendo que los estudios y análisis de tipo clínico y biomédico son válidos en todos los países, sin contemplar que los rasgos genéticos difieren en los diversos continentes. En ciertas drogas la incidencia de las características genéticas influye en su eficacia clínica.

En la industria farmacéutica las grandes innovaciones se realizan en los países desarrollados. En estos países existe una fuerza autónoma que lleva a las empresas grandes que compiten en el campo farmacológico a explorar nuevas vetas de innovación en la biología molecular, biotecnología e ingeniería genética. En estos países se observa que estas investigaciones son realizadas conjuntamente por empresas, universidades y entes gubernamentales. Dado el elevado riesgo de los procesos de investigación y el prolongado tiempo de maduración de la inversión en tecnología, el apoyo y financiamiento estatales juegan un rol estratégico en el desarrollo industrial.

La regulaciones tienen un efecto crucial en la innovación de la industria farmacéutica, porque si bien éstas provocaron una caída en el ritmo de innovación de productos farmacéuticos, ¿cómo se evalúa la calidad de los nuevos productos? La cuestión es cómo determinar si los sistemas normativos son socialmente óptimos en términos del consumidor. O dicho de otra forma, en relación con la salud de la población de una sociedad específica.

El análisis de la innovación en los países periféricos como Argentina, Brasil y México existen cuatro prioridades para que el Estado promueva la industria farmoquímica nacional dada la posición dominante de los conglomerados empresarios: a) protección al consumidor; b) consolidación de la capacidad industrial instalada en el campo farmoquímico, c) desarrollo y expansión de los esfuerzos de investigación y d) reducción del costo de aprovechamiento de materias primas.

En términos generales, el grado de protección al consumidor es menor en los países periféricos ya que carecen de un nivel de investigación básica para evaluar los efectos clínicos de los nuevos fármacos. Los sistemas regulatorios carecen de una organización y de capacitación científica-técnica y de capacidad de financiamiento para realizar análisis independientes de toxicidad y de fijación de normas de calidad basadas en estudios.

Los organismos estatales de los países periféricos podrían tener una acción concreta y definitoria en el diseño de una política industrial que promueva la producción farmacéutica local. Sin embargo, el tamaño del mercado y las características oligopólicas de la actividad constituyen una seria limitación para que la promoción industrial sea efectiva.

Una estrategia de política industrial debería contemplar la producción de drogas o materias primas ya conocidas y de fuerte incidencia en la balanza de pagos, o sea, de origen importado y en etapas posteriores encarar aquellos productos tecnológicamente más complejos.

La actividad innovadora en la industria farmacéutica tiene posibilidades en América Latina en términos generales asociada a productos biológicos,

reactivos, vacunas y equipos de diagnóstico donde la innovación de producto resulta aún factible a costos relativamente bajos.

La financiación de programas de investigación específicos en biología, farmacogenética que incluya la formación de recursos humanos resultaría sumamente útil para apoyar la investigación en el conocimiento y capacitación para generar drogas activas.

Potencialmente el Estado tiene capacidad de negociación con el sector privado. Una de las estrategias posibles es construir un instrumento de política para negociar con los grupos transnacionales. En base a la información existente y de relativamente fácil acceso sobre precios internacionales de drogas, puede realizar un análisis de las diferencias existentes entre los precios internacionales de cada droga y los precios de transferencia que utilizan las empresas multinacionales y diseñar políticas de control.

Como ilustración, cabe mencionar que históricamente en la Argentina, la actividad innovadora varía considerablemente en el submercado de las especialidades medicinales y en el submercado de materias primas farmoquímicas o drogas activas.

En la década del 80 había unos 250 laboratorios dedicados a la elaboración de especialidades medicinales, de los cuales 50 eran de origen extranjero aunque controlaban el 56% del mercado final de medicamentos. De éstos los 20 laboratorios mas grandes controlaban el 52%. Es interesante destacar que entre estos veinte laboratorios había 4 empresas de capital nacional, como Roemmers y Bagó. En cambio, en la elaboración de materias primas farmoquímicas la participación de empresas nacionales era mucho menor controlaban el 10-15% de la producción de materias primas farmacéuticas . Una década atrás, sin embargo, el peso de la industria nacional había sido mayor en la elaboración de materias primas, sobre todo las antibióticas, ácido aminopenicilánico y otros producidos por fermentación y síntesis orgánica.

Sólo un reducido número de empresas tanto de capital nacional como extranjero mostraba signos de integración vertical hacia la elaboración de

materias primas farmacéuticas. Salvo algunas excepciones producen materias primas para uso propio. Este autoaprovisionamiento de materias primas es un rasgo estructural que distingue a la industria farmacéutica de la Argentina. Se produce en escala reducida productos que en países desarrollados se elaboran en plantas de mayor tamaño y con tecnologías de proceso mas complejas.

Conceptualmente la literatura especializada distingue dos modelos de organización de plantas industriales farmacéuticas. Se diferencian por el tamaño de escala, grado de flexibilidad de las instalaciones que caracterizan a cada tipo organizativo. El primer modelo se caracteriza por una planta pequeña, de uso flexible diseñada a base de reactores chicos, es decir, similares a los de una planta piloto en un país desarrollado, que produce lotes reducidos de un número amplio de productos diferentes y de recursos humanos altamente calificados en química, bioquímica, farmacología experimental, con acceso a información científico-técnica como el INDEX MERCK. Cuentan, asimismo, con un registro de patentes para analizar las condiciones de la planta de realizar experimentos con un método que permita elaborar cantidades pequeñas de un producto.

El segundo modelo consiste en la organización de procesos de producción de un producto único y homogéneo que se comercializa en un mercado abierto. En general, se trata de materias primas farmacéuticas de precio relativamente bajo y conocido en un mercado. Una ilustración de este caso es el ácido aminopenicilínico base de toda la industria antibiótica terminal.

Se identificó la existencia de cuatro canales de comercialización: mutuales y /o prepagas, droguerías, cooperativas, hospitales públicos y privados y finalmente farmacias. La mayor parte del consumo interno se canaliza a través de la Seguridad Social, Prepagas y farmacias.

La estructura de los laboratorios farmacéuticos está dividida en tres grupos diferenciados:

- a- Firmas de gran envergadura dedicadas a la producción local de drogas como sales antibióticas que venden elaboración de productos su propia marca y/o exportan al mercado latinoamericano. En este subgrupo la

mayoría son subsidiarias locales de empresas multinacionales y algunas empresas grandes nacionales.

- b- Firmas con plantas industriales sólo muy parcialmente integradas hacia la producción de drogas básicas, y con un mayor contenido de insumos importados por unidad de producción. Estas empresas se caracterizan por la promoción de sus propios los productos en el mercado nacional a través del contacto directo con el médico.
- c- Extenso grupo de pequeñas empresas casi todas familiares, que consisten básicamente en unidades de fraccionamiento y distribución sin una actividad industrial relevante. Frecuentemente operan con drogas intermedias importadas de países que no admiten patentamiento farmacéutico o con aquellas obtenidas por el mero contrabando. No hay diseño de nuevos productos y sólo las mayores realizan controles de calidad.

En la década de los noventa el grado de concentración y extranjerización de la industria farmacéutica argentina se acentuó significativamente². (1)

Un estudio reciente sobre la evolución de la industria farmacéutica en los 90 con datos censales de 1993, muestra que el valor de producción de esta rama ha sido, en términos de la industria manufacturera total, una de las más dinámicas en los últimos veinte años (D. Azpiazu, op. cit, 1999, cuadros N°3 y 4).

La información muestra que la producción farmacéutica está concentrada espacialmente. El 50% de la producción se realiza en la Capital Federal, las plantas entre 50 y 300 personas ocupadas representan el 60% del valor agregado y un 30% del mismo las plantas grandes con más de 300 personas ocupadas.

² Azpiazu, Daniel (compilador) "La desregulación de los mercados. Paradigmas e inequidades de las políticas del neoliberalismo. las industrias láctea ,farmacéutica y automotriz". Grupo Editoria INORMA/FLACSO , Buenos Aires, 1999

En este estudio se destaca que en la década de los 90 el mercado argentino de medicamentos y productos farmacéuticos ha mostrado una buena “performance” internacional. En 1995 ocupó el décimo lugar en términos de monto de facturación, precedido por el mercado mexicano y seguido por la industria canadiense.

Las ventas internas estimadas para el período 1991-1996 (D. Azpiazu, op. cit, 1999, cuadros 5 y 7) revelan que en una industria expansiva en términos de producción, el consumo interno por habitante se redujo de 14,3 unidades por habitante en 1991 a 11,6 unidades /habitante en 1996 mientras en valor pasaron de 65,4 dólares a 104,1 dólares. O sea que los precios aumentaron significativamente y la capacidad de compra de la población disminuyó.

En ese mismo período, la participación de los laboratorios nacionales en las ventas cayó un 6%. Hubo adquisiciones de empresas de capital nacional (la compra del Laboratorio Argentina por la norteamericana Bristol-Myers Squibb y de los laboratorios Elvetium y Alet por parte de Ivax comp. de los Estados Unidos, para citar sólo un par de ellas). También se verificó el retorno al país de algunas grandes empresas multinacionales como Smith Kline Beechman, Eli Lilly, Rhone Poulenc y la incursión en la industria farmacéutica de transnacionales que ya estaban instaladas en el país como R.P. Sherer en la fabricación de insumos farmoquímicos y la incorporación de nuevos laboratorios como I.C.N. (Inglaterra) Grifol (España), Stiefel, TRB, Teva Tuteur, etc. (D. Azpiazu, op.cit, 1999).

Aún cuando el trabajo mencionado analiza detalladamente cómo el grado de oligopolización de la industria farmacéutica entre los años 1991 y 1996 se incrementó (Cuadros N°8 al N°14, D. Azpiazu, 1999) a los fines de la presente descripción sólo destacaremos algunas evidencias.

Sobre la base del ranqueo de las empresas líderes en términos del monto total de sus ventas, se observa que mientras en 1991 los primeros 10 laboratorios representaban el 33,8% de las ventas farmacéuticas, en 1996 representaron el 37%. Mas aún, en 1991 mientras los conglomerados

nacionales y grupos económicos -GE- absorbían el 10,2% de las ventas, en 1996 sumaban el 18,1% de las mismas (D Azpiazu, 1999, op cit.).

En forma similar, las denominadas empresas transnacionales especializadas (STE) que representaron en 1991 el 9,9% en 1996 su peso relativo fue del 12,3%. La única empresa local independiente identificada (ELI) absorbió un porcentaje similar de las ventas de la industria farmacéutica en 1991 y en 1996, el 2,4% y el 2,5%, respectivamente.

En síntesis, hubo un reordenamiento de empresas en este período de expansión que condujo a la concentración de ventas en pocas empresas y a un desplazamiento de empresas nacionales.

A principios de la década del noventa se produjeron cambios en el marco regulatorio de la producción de especialidades medicinales. Se quebró definitivamente el modelo sustitutivo de importaciones caracterizado por la existencia de barreras arancelarias a la entrada de importaciones. Por un lado, se produjo el proceso de apertura de la economía y, por otro, se sancionó una nueva ley de patentes.

La apertura externa del sector farmacéutico se realizó en aproximadamente dos años. Entre octubre de 1989 y noviembre de 1991 se sucedieron 13 reformas o modificaciones en la configuración de los niveles arancelarios. Al cabo de este período el arancel nominal descendió de 26,5% a 11,7% , respectivamente. El arancel máximo se contrajo de 40% a 22% y el mínimo se mantuvo en 0%.

Dado que la estructura arancelaria fue modificada nuevamente en 1992 y 1994, en la década de los noventa hubo un abaratamiento relativo de los medicamentos y productos farmacéuticos importados. La tasa de protección nominal se redujo entre 1990 y 1995 en alrededor de 20 puntos porcentuales, de 26,7% en 1990 a 7,7% en 1995. En consecuencia, se produjo un cambio drástico en el contexto en el cual operaban las empresas.

La desregulación de los mercados se cristalizó en medidas tendientes a la liberalización de precios, supresión de regulaciones a las inversiones

extranjeras y a los flujos internacionales de capital. Específicamente, en 1991 (decreto 908/91) se autorizó la importación de medicamentos provenientes de países que contaran con controles de calidad iguales o mejores a los locales. Esta medida tenía por objetivo presionar hacia abajo la suba de precios de los medicamentos, dado que en países desarrollados como Estados Unidos los controles de calidad son muy estrictos. Se estableció la creación de un registro automático de todos los medicamentos que ya se comercializan en el país y se encuentran registrados a nivel nacional.

Posteriormente, también en 1991, se autorizó a vender productos farmacéuticos catalogados de venta libre en cualquier comercio y la importación de medicamentos a laboratorios, farmacias, droguerías, hospitales públicos y privados y obras sociales.

En el año 2002 se fijó la obligatoriedad de utilizar nombres genéricos en todas las prescripciones de profesionales autorizados a prescribir medicamentos, así como en todos los textos normativos.

Este proceso de protección de innovaciones realizadas en los países exportadores culminó con el Tratado de Marrakesh refrendado por Argentina en 1995. Los aspectos más relevantes para describir el contexto en el cual se desarrolla actualmente esta actividad industrial se sintetiza en los siguientes puntos:

Las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos en todos los campos de la tecnología, siempre sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial. Estas patentes como sus derechos se pueden gozar sin discriminación.

Las compilaciones de datos o de otras materias que sean considerados creaciones intelectuales serán protegidas. La protección obtenida por patente no expirará por veinte años desde su solicitud.

En conclusión, el marco analítico del mercado de la insulina en la Argentina se ha visto afectado por el contexto macroeconómico.

Los rasgos más significativos del contexto de análisis son:

1- El mercado de la insulina en la Argentina constituye un típico oligopolio con empresas pequeñas, medianas y empresas grandes con una clara posición dominante. Existe una gran variedad de tipos de insulina y diferenciación en el mercado. La presencia de filiales de empresas extranjeras es significativa en la elaboración de este producto.

2- En la industria farmacéutica argentina, en general, hay una presencia significativa de plantas productoras pequeñas y flexibles destinadas a producir para un consumo exclusivo. No existen plantas de gran tamaño ni de fuerte capacidad competitiva. El tipo de planta elaboradora de insulina tiene estas características.

3- La estructura de los laboratorios y de los canales de comercialización de la industria farmacéutica y la marcada diferenciación de productos en la Argentina es una de las razones de la complejidad de las relaciones empresariales características de esta actividad. Estos conflictos se manifiestan en el lobby que ejercen las cámaras empresarias que nuclean a las empresas nacionales y a las empresas extranjeras, por un lado, a las que agrupan a farmacias y mutuales y así sucesivamente.

4- La producción industrial de insulina en la Argentina fue relativamente temprana. De hecho se inició en 1924, poco después que en los Estados Unidos. Probablemente debido a la capacitación científica en el campo de las ciencias médicas. El aporte de científicos extranjeros fue importante en las primeras décadas de este siglo cuando se crearon las primeras cátedras en química orgánica, bioquímica y medicina en general. No es casual que la insulina en la Argentina se haya producido en una institución pública: el laboratorio de la Sección Sueroterapia del Departamento Nacional de Higiene, por el Dr. Sordelli y el Dr. Deulefeu.

5- El nivel tecnológico de la biotecnología, la genética y otros campos de conocimiento, permiten en la Argentina, la réplica y eventual producción de

productos existentes en el mercado internacional. La dotación de recursos nacionales del país favorece la producción de productos del tipo de las insulinas y las enzimas.

6- La evolución macroeconómica del país en la década de los noventa afectó la industria manufacturera en general. Específicamente, los fenómenos significativos en la industria farmacéutica fueron tres: la apertura externa de la economía, la desregulación sectorial y el cambio del marco normativo.

INSULINA. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y SU FISIOLÓGIA

La insulina es una hormona proteica producida por el páncreas. En éste se encuentran pequeñas islas de células llamadas Islotes de Langerhans cada uno de los cuales contiene diversos tipos de células Beta que producen insulina y la liberan al torrente sanguíneo cuando es necesaria.

La insulina es necesaria para que el organismo pueda utilizar la glucosa como fuente de energía o pueda almacenarla para su uso futuro.

Sin insulina el organismo no puede utilizar los alimentos ingeridos para su normal funcionamiento metabólico y este mal funcionamiento del metabolismo da origen de una enfermedad llamada diabetes.

La diabetes es una enfermedad crónica de etiología no muy claramente conocida, en general es hereditaria caracterizada por una predisposición genética consistente en una alteración a nivel de los hidratos de carbono debido a una deficiencia en la secreción de insulina.

La diabetes es la elevación persistente de los niveles de azúcar en sangre y orina y su evolución provoca alteraciones del metabolismo proteico, lipídico y sobre los electrolitos.

La mayoría de los pacientes pueden ser comprendidos en dos tipos según su origen y forma de desarrollo.

Diabetes Tipo I o insulina dependiente: es la carencia total de insulina por destrucción de las células Beta, se presenta en niños y adolescentes y puede dar un cuadro de desequilibrio metabólico brusco agudo denominado acidosis diabética. También puede presentarse en forma de cansancio, pérdida de peso, aumento del apetito, aumento de la sed y de la emisión de orina.

Diabetes Tipo II: aparece alrededor de los cuarenta años y su causa es una resistencia a la acción de la insulina porque las células no la reconocen, esto lleva a un aumento de la secreción de insulina para compensar, a lo largo del tiempo se llega al agotamiento del páncreas con aumento de la glucosa en sangre. Son factores predisponentes los antecedentes familiares, la obesidad y el sedentarismo.

Uno de los efectos de no tener insulina o que el organismo sea incapaz de utilizarla es la acumulación de glucosa en sangre. La sangre con exceso de glucosa circula a través de los riñones y éstos hacen que la glucosa vuelva a circular por la sangre y así poder ser utilizada. Cuando el exceso de glucosa es alto, los riñones son incapaces de absorber toda la glucosa y parte de ella aparece en la orina arrastrando agua, por lo que el organismo pierde más líquido que lo habitual.

El objetivo del tratamiento es hacer que los valores de glucosa se mantengan cerca de lo normal.

Si el organismo es incapaz de utilizar la glucosa debe buscar otros elementos para obtener energía y uno de ellos es la grasa almacenada en los tejidos. Cuando la grasa almacenada es utilizada para proveer energía se forman sustancias denominadas cuerpos cetónicos que se acumulan en la orina produciendo pérdida de líquidos corporales, esta enfermedad se denomina cetoacidosis y en casos extremos puede llevar a la pérdida de conciencia o muerte del paciente.

Debates científicos y dilemas

En el terreno clínico a nivel internacional hay una preocupación creciente por los efectos adversos de la utilización de insulina genéticamente modificada. De acuerdo a un estudio de la British Diabets Association entre el 15 al 20 % de los pacientes que utilizaron este tipo de insulina tuvieron efectos colaterales. Uno de los más importantes es que los pacientes luego de inyectarse insulina pueden sufrir súbitamente hipoglucemia pero ellos no perciben los síntomas y continúan con sus actividades constituyendo un grave riesgo y que los puede llevar a la muerte. Otros efectos colaterales son la artritis, mialgia y síntomas parecidos a la suba de peso corporal.

Este fenómeno detectado en varios países fue difundido como el Informe Bellagio en unas Jornadas realizadas en Como, Italia en abril de 1996 en el *Rockefeller Study and Conference Center*

El bienestar de los enfermos de diabetes, depende de que ellos asuman una participación activa en el tratamiento. Para ello necesitan tener toda la información disponible, con el fin de que tomen las decisiones que más les convengan con relación a su tratamiento.

Se han hecho nuevas investigaciones comparativas entre la insulina humana obtenida por métodos de tecnología genética, con la insulina natural animal –porcina.

El debate entre estas diferencias se inició desde que se introdujo el tratamiento a diabéticos con insulina humana, desafortunadamente estas experiencias de los pacientes se consideran sólo como anécdotas.

Pero hay cada vez más evidencias que demuestran que hay diferencias neurofisiológicas cuando los pacientes enfrentan eventos de hipoglucemia luego de consumir insulina humana o animal, las investigaciones demuestran que la insulina humana no presenta ninguna ventaja clínica frente a la insulina animal. La insulina humana es absorbida más rápidamente por lo que su acción es más corta y esto provoca mayores fluctuaciones en los niveles de azúcar en la sangre.

En los Estados Unidos se implementaron acciones legales contra las empresas que introdujeron la insulina humana genéticamente modificada. La insulina fue el primer medicamento genéticamente modificado comercializado en el mundo y el argumento utilizado en estos juicios es que no se hicieron los controles clínicos aprobados por la FDA en Estados Unidos.

Este fenómeno se repitió en otros países poniendo en tela de juicio las ventajas de ciertas innovaciones tecnológicas en la salud

Existe una falta de conciencia sobre padecimiento de hipoglucemia en pacientes que han utilizado insulina humana.

Evidencias acumuladas del fenómeno

El debate sobre este fenómeno se ha dado desde que se ha comenzado a utilizar la insulina animal hace 75 años. Algunos pocos pacientes, especialmente insulino-dependientes, han sufrido abruptamente picos de hipoglucemia sin que se presenten los síntomas, por lo que el enfermo, no puede tomar conciencia de lo que enfrenta. Esto ocurre luego de inyectarse insulina.

Este debate cobró mucho más fuerza a partir de 1987, cuando se introduce en el mercado la insulina humana. Varios profesionales de la salud que trabajan con diabéticos, han observado que hay diferencia entre pacientes que utilizan la insulina humana genéticamente modificada, con los que usan la insulina animal, en sus prácticas clínicas. Se ha asociado el uso de la insulina humana con la llamada muerte en la cama. Este fenómeno se da en jóvenes que aparentemente sanos, han sido encontrados muertos en sus camas. Todos los casos reportados (unos 50) corresponden a jóvenes insulino-dependientes.

Desde que se aprobó el uso de la insulina humana de ADN recombinante, la FDA, agencia oficial que regula el uso de los medicamentos en los EE UU, pide que se etiquete el producto como riesgoso. En 1991 se pidió que dicha etiqueta se vea resaltada.

Unos pocos pacientes que han experimentado reacciones de hipoglucemia luego de consumir insulina animal, y ahora usan insulina humana dicen que los síntomas de la hipoglucemia son menos evidentes con la insulina humana, o son diferentes.

Hay investigaciones recientes que demuestran que hay efectos a nivel del cerebro durante la hipoglucemia, y que estos efectos podrían explicar el fenómeno. Se dan cambios en el procesamiento de los estímulos que reciben los nervios centrales. Estos estímulos son más fuertes cuando se usa insulina animal, por lo que el paciente se da cuenta que su nivel de glucosa está descendiendo.

Por los testimonios recogidos de los pacientes, se puede decir que la falta de conciencia de hipoglucemia se da en pacientes que se han sometido a controles rigurosos de la diabetes.

El estudio se realizó con dos grupos de pacientes con elevados niveles de glucosa en la sangre. El primer grupo era de pacientes que no se habían sujeto a un control muy estricto de la diabetes. En ellos se encontró que la absorción de la glucosa en el cerebro disminuyó durante la hipoglucemia, lo que hizo funcionar a las hormonas regulatorias, presentándose las señales de advertencia temprana para que el paciente sepa que va a enfrentar una hipoglucemia.

Sin embargo, en el caso de pacientes que han mantenido un control muy estricto de la diabetes, mediante el uso de insulina humana, se encontró que el nivel de glucosa en el cerebro no disminuye durante la hipoglucemia, por lo que no hay una respuesta de las hormonas (como la adrenalina) que dan las señales al paciente de que va a enfrentar un evento de hipoglucemia.

Esto puede deberse a que la insulina animal puede acumularse más rápidamente en el cerebro que la insulina humana, reduciendo el nivel de glucosa en el cerebro.

Hay otros estudios que muestran que cuando se usa insulina humana, hay una reducción de las hormonas que controlan las respuestas cerebrales frente a una hipoglucemia.

Se ha visto, además, que los pacientes que usan insulina humana, presentan niveles irregulares de azúcar en la sangre, y esto se puede deber a que la absorción de la insulina humana es más rápida y por lo mismo, su efecto es más corto.

Algunos pacientes o sus familiares, han reportado además cambios de comportamiento luego del uso de insulina humana, entre los que se puede incluir depresión, ansiedad, tendencias agresivas, cambios en la personalidad, y otros eventos psicológicos. Se requerirán más estudios para detectar sus causas.

Aunque sea un poco difícil de explicarlo, hay informes de la *British Diabetic Association* y del *Insulin Dependent Diabetes Trust*, en los cuales se afirma que síntomas como los descritos fueron resueltos luego que los pacientes cambiaron la insulina humana por la animal, independientemente del tiempo que ellos habían estado expuestos al tratamiento con insulina humana. Aunque el fenómeno no está totalmente explicado, es importante escuchar lo que los pacientes dicen, pues su satisfacción es clave para el tratamiento de esta enfermedad.

LA PRODUCCIÓN DE INSULINA EN LA ARGENTINA

La insulina se produjo comercialmente por primera vez en los Estados Unidos en 1922. La empresa *Eli Lilly*, habría colaborado en el proceso de su descubrimiento con Frederick Banting y Charles Brest, investigadores de la Universidad de Toronto.

Un año después de su aparición en los Estados Unidos, en 1922, la insulina pudo ser producida en la Argentina en la Sección Sueroterapia del Departamento Nacional de Higiene por el Dr. Sordelli y el Dr. Deulefeu.

A partir de 1924 salen a la venta en la Argentina las así llamadas insulinas de acción intermedia. Las primeras insulinas se presentaban al paciente en forma de pellets que debían ser disueltas para su uso, eran llamadas insulinas de acción rápida y en su composición presentaban impurezas lo que generaba reacciones alérgicas e inmunológicas en los pacientes.

De hecho, desde el comienzo la producción local de insulina se concentró en pocas y grandes empresas productoras conformando un oligopolio en el cual pocas empresas, gran parte de ellas filiales de empresas transnacionales compiten entre sí no sólo con el precio sino introduciendo al mercado nuevas variedades de insulina, es decir un oligopolio con diferenciación de producto.

En los años ochenta las dos grandes firmas que lideraban el mercado de ventas internacionales eran *Eli Lilly* (Estados Unidos) y *Novo* (Dinamarca). Otras firmas menores como *Novo Nordisk* , *Pharmachin*, *Hoescht*, *Organon*, etc. solo abastecían sus respectivos mercados. Existían también empresas licenciatarias de *Eli Lilly* y *Novo* como *Squibb* o *Abello* que comercializaban sus productos en terceros países.

Es precisamente en esta década en que produjo una innovación relevante: la aparición de insulina ADN recombinante. En Estados Unidos, la empresa multinacional *Eli Lilly* , como resultado de la aparición de esta variedad de la insulina y como estrategia de maximizar sus ganancias globales, realizó inversiones en Estados Unidos, estimadas en más de 60 millones de dólares. El 20-25% de la inversión habría estado destinado a un sofisticado sistema de control de fermentadores en los laboratorios de producción. *Novo Nordisk* lanzó a mediados de 1982 al mercado ACTRAPID y MONOTARD compitiendo con *Lilly* en varios mercados del mundo. *Novo* obtenía insulina humana a partir de la porcina, por vía semisintética y sobre la base de una instalación fabril ya existente.

Estas innovaciones tuvieron un fuerte impacto en la Argentina. A principios de la década de los ochenta, *Eli Lilly* y *Le Petit* se destacaban en la producción y exportación de materias primas farmacéuticas, tales como insulina y rifamicina respectivamente en la Argentina. Este submercado de materias primas farmacéuticas estaba integrado, además por una docena de empresas de capital nacional.

En la Argentina *Eli Lilly* tenía una planta industrial con tres actividades económicas de diferente grado de rentabilidad. Por un lado, las líneas de producción de especialidades farmacéuticas y agroquímicos que generaban pérdidas por problemas operativos y, por otro lado, la producción de insulina bovina que era rentable compensando los resultados operativos de las dos ramas restantes.

La planta de producción de insulina en la Argentina de *Eli Lilly* estaba formada por dos subsecciones, una extractiva, relativamente antigua, en las

cuales las innovaciones tecnológicas habían sido “incrementales”, seguida de una de purificación por columnas de cefadex tecnológicamente más avanzada. En conjunto producían alrededor de 4000 millones de unidades anuales de dicho producto, en diferentes presentaciones y con un nivel de calidad relativamente alto. Esta planta tenía una capacidad instalada de las cuales el 85% se destinaba a la exportación, fundamentalmente al mercado norteamericano, mostrando, por un lado, un nivel tecnológicamente adecuado en esa línea de producción y por otro, el típico comportamiento de una empresa multinacional que maximiza el nivel de ganancias totales.

Un incentivo para instalar una planta en Estados Unidos y abastecer el mercado argentino desde allá, era que los ingresos originados en diferencias de cambio se habían constituido en la principal fuente de financiamiento de la filial de *Eli Lilly* en la Argentina. De esta forma, tal como se destaca en el estudio consultado, las exportaciones de insulina subsidiaban el conjunto de las actividades de la empresa pero esta forma de operar resultaba incierta a largo plazo, ya que dependía básicamente del tipo de cambio³.

El acuerdo que finalmente hizo *Eli Lilly* con el gobierno argentino estableció que el mercado local no habría de experimentar alteraciones en el semestre subsiguiente al cierre de la planta de *Eli Lilly*. En esos primeros seis meses, los precios no serían modificados, luego recibiría un aumento del 30% cuando empezaran las importaciones directas que se harían efectivas en marzo de 1986. En los meses subsiguientes al cierre de *Lilly* se observó que hubo una mayor sustitución de insulina porcina por bovina, debido sobre todo, a la presión que ciertos laboratorios ejercen sobre los médicos produciéndose un aumento en la importación de insulina bovina por ciertos laboratorios que solicitaban un precio superior al de *Eli Lilly*.

En los '80, la estrategia del gobierno de mediano y largo plazo consistió en buscar un posible acuerdo entre *Eli Lilly* y algún empresario local para

^{3 3} Insulina y Economía Política: “El difícil arte de la Política Pública”. Desarrollo Económico N° 103, diciembre, 1986. Bisang, Roberto; Cogliatti Cristina; Groisman, Silvio; y Katz, Jorge.

instalar una planta de insulina en la Argentina, pero *Eli Lilly* rechazó la oferta. La política de la empresa multinacional era proveer insulina al país por vía de la importación directa de su planta productora en Estados Unidos.

Esta situación tuvo como resultado, la pérdida del bienestar del paciente, consumidor cautivo de insulina. El trabajo sostiene que el fenómeno de la insulina en la década de los ochenta constituye una ilustración de un caso típico en el cual el diseño de una política industrial presenta disyuntivas difíciles de resolver. (R Bisang et al, 1986, op cit) Si se considera el bienestar del paciente diabético la cuestión relevante es cual es el verdadero valor terapéutico de un nuevo producto y cual debe ser su precio de introducción en el mercado, aunque el nuevo fármaco sea el resultado de una innovación de la ingeniería genética. Suele suceder que la biotecnología introduce nuevos procesos de índole biológica genética, cuyo resultado es un producto mucho más sofisticado pero ya conocido con pocos beneficios para el paciente, que es renuente a correr riesgos de que la nueva medicación le provoque reacciones secundarias desconocidas. Otra de las reflexiones que surgen del estudio consiste, desde el punto de vista de la teoría del comercio internacional, en cuáles son las condiciones necesarias para que una sociedad periférica realice acumulación local de capital y genere un cambio tecnológico cuando las ventajas de la sociedad, en este caso la Argentina, se obtienen por intermedio de operaciones de exportación de una firma extranjera dueña de la licencia, en este caso particular, específicamente *Eli Lilly*. Existe un dilema respecto al comportamiento de la autoridad regulatoria cuando el mercado es imperfecto y la firma productora puede manipular la demanda ofreciendo nuevos productos cuando, no siempre, innovación significa beneficios para el paciente. Finalmente surgió el interés de un grupo de empresarios nacionales de montar una nueva planta de fabricación de insulina bovina replicando la tecnología de *Eli Lilly* disponible en el medio local. Las empresas importadoras de insulina eran pocas: la propia *Lilly*, *Boehringers*, *Organon* y *Biobras-Sidus* (R. Bisang et al, 1986, op cit).

Esta afirmación coincide con la información recogida en las entrevistas. Los informantes tanto de empresas, cámaras empresarias como los propios

Laboratorios Beta SA, coincidieron en que al año del cierre de la planta local de *Eli Lilly* comenzó la producción de insulina en el país.

Laboratorios Beta S.A. comenzó a producir insulina bovina en 1987. En el mismo año, introdujo por primera vez en la Argentina, la elaboración de insulina porcina, importada hasta ese momento. Asimismo comenzó a elaborar en el país los reactivos para controlar la calidad de la insulina, productos tecnológicamente sofisticados, reflejando así el nivel de calidad de sus métodos de producción y diseño de productos.

La empresa produjo desde entonces insulina de origen bovino y porcino de calidad internacional. El tipo y calidad de la producción fue debatido en un Congreso en la República Dominicana en octubre de 1989, ECINAR. Las insulinas *Beta* se sometieron a controles de calidad de los organismos regulatorios y comparadas en estudios multicéntricos con insulinas importadas y mostraron que son comparables, tanto en potencia biológica como en tolerancia y eficacia terapéutica. Se hizo un estudio multicéntrico con *Betasint* y con *Betalín H*.

En la actualidad, el mercado de insulina en la Argentina continúa constituyendo un oligopolio liderado principalmente por *Eli Lilly* (Estados Unidos) y *Novo-Nordisk* (Dinamarca), y *Laboratorios Beta SA*. Estas empresas representan un 90% de las ventas de insulina de la Argentina. Participan, en menor medida *Aventis* e *IVAX*. Tal como se ilustra en los cuadros 4 y 5 el peso relativo de cada empresa varía según las especificaciones de las insulinas existentes. Una parte del consumo interno se abastece de variedades de insulina importada. La exportación de insulina fue significativa sólo a principios de la década de los ochenta, asociada evidentemente a la estrategia global de la empresa multinacional *Eli Lilly*. Posteriormente, sólo hay registros esporádicos de exportaciones de insulina

Desde 1990 *Laboratorios Beta S.A.* produce insulinas humanas con desarrollo tecnológico y científico argentinos. La empresa afirma que se han realizado exportaciones a algunos países de América Latina tales como Paraguay, Uruguay y México. En el año 2002 se exportó a Estados Unidos.

Actualmente *Beta* abastece alrededor del 40% de la demanda local (Cuadro N° 5). Estas exportaciones no se reflejan en los registros oficiales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC), tal como se observa en el Cuadro N°3.

La composición actual del mercado se refleja en el porcentaje de ventas estimado para el período comprendido entre junio de 2002 a junio de 2003. Laboratorios Beta SA representó el 40% de las ventas, Novo Nordisk 26% y Eli Lilly 24%, por último participan *Aventis* e *IVAX*, tal como figura en el cuadro N° 5 elaborado en base a los datos provistos por la Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA) estimados para el período comprendido entre junio de 2002 a junio de 2003.

Después de los sucesos ocurridos en diciembre del 2001, y el cambio de precios relativos ocasionados por la devaluación, la Facultad de Farmacia, Química y Bioquímica de la Universidad de San Luis elaboró un proyecto para construir un laboratorio que les permitiera producir insulina bovina y porcina con el método originario surgido del trabajo de fundacional de F. Branting y C. Best.

El proyecto consiste, en primer lugar, en abastecer las necesidades de insulina de la población afiliada al PAMI y, en una segunda etapa, en proveer la demanda de insulina de la provincia de San Luis. En primer lugar, aislaron la insulina del páncreas bovino con la técnica original y una vez realizada la puesta a punto se inició la remodelación de un laboratorio, con escala de producción industrial. La Facultad solicitó a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) la habilitación de dicho laboratorio. Las gestiones están demoradas por problemas con la reglamentación vigente relacionada con la habilitación de laboratorios destinados a la elaboración de especialidades medicinales. En noviembre del 2003 aún se continuaba con las gestiones para obtener la información.

La novedad en especialidades de insulina a partir del 2002 en Argentina es de *Aventis Pharma* que anunció el lanzamiento de *Lantus* (insulina glargina) la primera insulina de acción prolongada durante 24 horas, con una sola

aplicación diaria. Con esta insulina se alcanza las metas de A1C (hemoglobina glicosada) menores que 7% de acuerdo con las recomendaciones de las organizaciones de diabetes mas reconocidas del mundo. También ofrece Amaryl (glimepirida), una sulfonilurea (antidibética) oral administrada una vez al día que suministra durante 24 horas control sobre la diabetes tipo II y la familia de insulinas Insuman.

Aventis tiene dos productos de última generación. Exubera, insulina inhalable que se encuentra en la fase de control de calidad y de eficacia clínica que está siendo desarrollada en asociación con Pfizer; otro producto es Apidra (insulina glulisina) una insulina inyectable de acción rápida.

Aventis está dedicada al tratamiento y prevención de la enfermedad mediante el descubrimiento y desarrollo de vacunas humanas y medicamentos innovadores.

Lo que surge de la información recogida es que la insulina así como productos tales como la eritropoyetina (EPO), interferón, hormona estimuladora del crecimiento y productos inyectables originados en la biotecnología son muy sofisticados. Su elaboración requiere un largo período de gestión, de controles técnicos y clínicos precisos y sofisticados y montos significativos de inversión en investigación y desarrollo. La Argentina está en condiciones de elaborarlos pero las grandes innovaciones las realizan las casas matrices de las empresas multinacionales que tienen predominio en el mercado farmacéutico.

CUADRO N° 1**EVOLUCION DE LA PRODUCCIÓN E IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS**

(Expresado en millones de pesos corrientes y en porcentaje)

AÑO	FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS USO HUMANO Y VETERINARIO	IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS USOS HUMANO Y VETERINARIO	RELACION PORCENTUAL IMPORTACIÓN - PRODUCCION
1993	1524.7	549.2	36.0
1994	1742.7	587.8	33
1995	1736.0	613.0	35.3
1996	1744.4	742.8	42.6
1997	1548.4	1087.4	70.2
1998	1601.3	952.2	59.5
1999	1587.3	959.3	60.4
2000	1613.3	911.7	60.3
2001	1371.9	868.5	60.3
2002	1027.9	1651.3	160.6

Fuente: Elaboración propia en base a información proveniente del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC)

CUADRO N°2**EVOLUCION DE LAS IMPORTACIONES DE INSULINA Y MEDICAMENTOS
QUE CONTIENEN INSULINAS (1986-2004)**

(Expresado en miles de dólares)

AÑO	INS. PORCINA	RESTO INSULINAS	INSULINA Y SUS SALES	MEDICAMENTOS CON INSULINA
1986	0.593	0.030	--	--
1987	--	--	--	--
1988	--	--	--	--
1989	--	0.060	--	--
1990	--	--	--	--
1991	--	--	--	--
1992	--	--	1.634	--
1993	9.7	--	9.7	2670,3
1994	8.5	--	8.5	3060,6
1995	24.6	--	24.6	4909.8
1996	20.7	--	20.7	3216.5
1997	--	--	59.5	3614.1
1998	--	--	152.1	6082.8
1999	--	--	30.5	4835.5
2000	--	--	57.7	6537.3
2001	--	--	5.5	7080.2
2002	--	--	--	5993.1
2003	--	--	--	8454,4
2004 (3 pm)	--	--	--	558,3

Fuente: Elaboración propia en base a información proveniente del INDEC hasta marzo de 2004.

CUADRO N°3**EVOLUCION DE LAS EXPORTACIONES DE INSULINA**

(En miles de dólares)

AÑO	POLVO	CRISTALES	SOLUCION
1981	--	2990,5	--
1982	--	3597,1	--
1983	--	650.3	--
1984	--	--	--
1985	--	--	--
1986	--	--	--
1987	--	--	--
1988	--	30,0	--
1989	--	--	--
1990	--	30,0	--
1991	--	--	--
1992	--	34,1	--
1993	--	34,1	--
1994	--	0,1	--

Fuente: Elaboración propia a partir de información del INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos) hasta el 30 de marzo de 2004.

NOTA:

La información elaborada por el Instituto de Estadísticas y Censos en el período 1981/2004 está codificada con las siguientes nomenclaturas arancelarias.

Exportación desde el año 1984

2939010100: Insulina en polvo

2939010200: Insulina en cristales

2939010300: Insulina en solución

IMPORTACIONES: Nomenclatura 1993/2003

2937 – Hormonas naturales o reproducidas por síntesis. Sus derivados utilizados como hormonas. Demás esteroides utilizados como hormonas

2937.9 - Las demás hormonas y sus derivados. Los demás esteroides utilizados como hormonas

2937.91.00 - Insulinas y sus sales

3004 – Medicamentos constituidos por productos mezclados o sin mezclar preparados para usos terapéuticos o profilácticos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor.

3004.31.00.000 – Medicamentos que contienen insulina

Importaciones:

Años 1981 hasta 1983

29390100: Insulina

Años 1984 hasta 1986

2939010100: Insulina porcina

2939010200: Insulina bovina

2939019900: las demás

Año 1992

293791000: Insulina y sus sales

CUADRO N° 4

COMPOSICION DE LAS VENTAS DE INSULINA POR TIPO Y CALIDAD JUNIO 2002 - JUNIO 2003

LABORATORIO	PRODUCTO	PRESENTACION	UNIDADES	PRECIO UNIT.	TOTAL \$
BETA	BETALIN H CTE	40 UI/ml x 10 ml	4100	24,71	67000
		100 UI/ml x 10 ml	146000	61,43	593000
		cartucho 100 UI/ml 5 . 3 ml	3200	69,22	202000
		V.SC Penfil 10UI/ml 5 x 1.5 ml	3900	59,72	154000
	BETALIN NPH	V.SC 40 UI/ml x 10 ml	17800	24,47	288000
		V.SC 100 UI/ml x 10 ml	117400	62,26	4833000
		cartucho 100 UI/ml 5 x 3 ml	31000	96,36	1975000
		V.SC Penfill 100 UI/ml 5 x 1.5 ml	29800	59,38	1170000
	BETALIN H. LEN.	40 UI/ml x 10 ml	500	24,20	8000
		100 UI/ml x 10 ml	2600	61,66	106000
	INS. BETAS PC. NPH	vial 40 UI/ml x 10 ml	416600	2,65	729000
		vial 80 UI/ml x 10 ml	70200	44,2	2051000
		vial 100 UI/ml x 10 ml	18700	55,12	632000
		Penfill cart. 100 UI/ml 5 x 1.5 ml	4400	39,53	115000
	INS. BETASINT NPH VIAL	vial 40 UI/ml x 10 ml	65400	14,41	623000
		vial 80 UI/ml x 10 ml	54800	27,99	1014000
		vial 100 UI/ml x 10 ml	9800	33,80	219000
	INS. BETAS PC CTE	vial 40 UI/ml x 10 ml	5400	26,05	93000
		vial 80 UI/ml x 10 ml	4900	47,54	154000
		vial 100 UI/ml x 10 ml	1600	55,73	59000
		Penfill cart. 100 UI/ml 5 x 1.5 ml	600	42,85	17000
	INS. BETAS CTE	vial 40 UI/ml x 10 ml	10500	14,11	98000
		vial 80 UI/ml x 10 ml	2800	26,47	49000
		vial 100 UI/ml x 10 ml	800	30,01	18000
	INS. BETAS PC. LEN	vial 40 UI/ml x 10 ml	1400	22,85	24000
		vial 80 UI/ml x 10 ml	4200	43,21	120000
		vial 100 UI/ml x 10 ml	300	50,42	10000
	INS. BETAS LEND	vial 40 UI/ml x 10 ml	2600	13,38	23000
		vial 80 UI/ml x 10 ml	3000	26,22	52000
	INS. BETAS P.Z.	vial 80 UI/ml x 10 ml	300	25,21	5000
	INS. BETAS PC PZ	vial 80 UI/ml x 10 ml	200	45,37	6000
					15507000
N. NORDISK	INS. INSULATAR HM	V.SC 100 UI/ml x 10 ml	42600	67,78	1909000
	NOVOLET J.P.	100 UI/ml 5 x 3 ml	47900	107,61	3408000
		100 UI/ml 5 x 1.5 ml	45700	63,84	1929000

	MIXTARD 20 HM	V.SC PENFILL 100 UI/ml 5 X 3 ml	2700	104,75	187000
	MIXTARD 10 HM	V.SC PENFILL 100 UI/ml 5 X 3 ml	2500	102,24	169000
	MIXTARD 40 HM	V.SC PENFILL 100 UI/ml 5 X 3 ml	300	121,00	24000
	MIXTARD 50 HM	V.SC PENFILL 100 UI/ml 5 X 3 ml	300	121,00	24000
	INS. MONOTARD HM	V.SC 100 UI/ml x 10 ml	7200	69,91	309000
	MOTARD MC	vial 40 UI/ml x 10 ml	1600	17,02	18000
		vial 100 UI/ml x 10 ml	6100	63,97	258000
	INSULATAR MC	V SC 100 UI/ml x 10 ml	1500	60,51	61000
	ACTRAPID MC	V SC 100 UI/ml x 10 ml	800	58,61	31000
					8327000
AVENTIS	INSUMAN	V.IM/SC 100 UI/ml x 5 ml	8000	32,52	172000
		cartucho 100 UI/ ml 5 x 3 ml	24800	103,56	1698000
	OPTISET	100 UI/ml 5 x 3 ml	900	99,15	59000
					1929000
IVAX	BIOHULIN NPH	100 UI/ml x 10 ml			
	N. NORDISK				
	MIXTARD 30 HM				
	NOVOLET J. P.	100 UI/ ml 5 x 3 ml	800	121,00	64000
		100 UI/ml x 10 ml	2500	66,55	110000
		V. SC. Penfill 100 UI/ml 5 x 3 ml	6000	108,4	430000
		5 x 1.5 ml	5100	69,1	233000
	BIOHULIN CTE.	100 UI/ml x 10 ml	900	60,50	36000
					873000
LILLY	INS. HUM.HUMU.70/30	V.SC 100 UI/ml x 10 ml	200	104,75	85000
		cartucho 2 x 3 ml	7300	41,65	201000
	HUMULIN HM L	100 UI/ml X 10 ml	2800	63,20	117000
	INS. HUM. HUMU U.	100 UI/ml x 10 ml	1600	64,28	68000
					471000

Fuente: COOPERALA, Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos

CUADRO N°5

Composición actual de las ventas de insulina por laboratorio
(en \$ corrientes y en porcentajes)

Empresa	Ventas (\$ corr.)	Ventas (%)
Laboratorio Beta	15.507.000	42.4 %
Novo Nordisk	9.461.000	25.9 %
Eli Lilly	8.602.000	23.5 %
Aventis	2.156.000	5.9 %
Ivax	873.000	2.3 %
TOTAL	36.599.000	100 %

Fuente: Elaboración propia en base a la información de COOPERALA – Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos- para el período 2002-2003.

CONCLUSIONES

La hipótesis inicial de este trabajo no se verificó. En efecto, no hubo evidencia empírica de que en situaciones de bruscos cambios de precios relativos, como la devaluación del peso de enero de 2002, hayan surgido nuevos proyectos de producción local de insulina, sustituyendo de esta forma el consumo de insulinas importadas.

Una de las razones de que la decisión de sustitución de importaciones no responda rápidamente a las señales de precios relativos se relaciona con las características del proceso productivo. La concreción y puesta en marcha de una planta de este tipo requiere un contexto macroeconómico diferente al de la Argentina. El tamaño del mercado potencial y las condiciones de incertidumbre, sumados a las exigencias de la normativa referente al análisis de calidad, pureza y efectos terapéuticos, hacen que la concreción de proyectos de inversión productos de este tipo no sea un fenómeno espontáneo, sino que es indispensable la voluntad política explícita.

Después de la crisis económica posterior al abandono del régimen de convertibilidad, la Facultad de Farmacia, Química y Bioquímica de la Universidad de San Luis diseñó un proyecto de producción de insulina para instalar una planta destinada al abastecimiento de la Provincia de San de Luis. Aunque la capacidad de producción en laboratorio existe, la puesta en marcha de la planta es un lento proceso. Actualmente se está gestionando ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

La investigación sobre la insulina en la Argentina en esta primera etapa ha puesto en evidencia algunos hechos:

- 1 -En la Argentina la producción de insulina en forma industrial se inició en 1924, poco después de su aparición en el mercado internacional. En la década de los sesenta se logró producir proinsulina a partir encontrar la síntesis química completa de la secuencia de aminoácidos.

En los años ochenta *Eli Lilly* abastecía el mercado de insulina en la Argentina aunque el 85% de la producción se exportaba al a la casa matriz de *Eli Lilly* en Estados Unidos. Esta lógica de comportamiento empresario es típico de las empresas multinacionales. Dado que sólo hasta este año hay registros oficiales de exportaciones significativas de insulina, se deduce que las mismas constituyen transferencias dentro del mismo grupo empresario. En 1987 una empresa nacional, *Laboratorios Beta SA*, inició su producción de insulina bovina y porcina y años mas tarde de insulinas humanas. Las importaciones son significativas y comprenden tipos de insulina sofisticados.

2 -La composición de la oferta de insulina en la Argentina revela que es un mercado oligopólico y con una fuerte presencia de empresas extranjeras. En efecto, la última información disponible sobre distribución de ventas muestra que la participación de cada empresa es: *Laboratorios Beta SA* (empresa nacional), 40%, *Novo Nordisk*, 26% y *Eli Lilly*, 24%. En menor medida hay ventas de *Aventis* e *Ivax*. Estas últimas son subsidiarias de grupos transnacionales.

3- La historia de la insulina confirma la hipótesis de que el desarrollo tecnológico de la industria farmacéutica en la Argentina permite la elaboración de productos relativamente sofisticados, utilizando una tecnología ya existente en el mercado.

Analizando la sucesión de los hechos se observa que en 1987 cuando *Laboratorios Beta* inició la producción de insulina bovina y porcina ante el cierre de la planta de *Eli Lilly* utilizó una tecnología similar. La calidad de las insulinas de *Beta* es comparable a las importadas tanto en potencia biológica como tolerancia y eficacia terapéutica.

4) La introducción en el mercado argentino de nuevos tipos de insulina provienen básicamente de filiales de empresas multinacionales. En la década de los noventa se introdujeron nuevas insulinas como *ACTRAPID* y *MONOTARD*. Posteriormente, a partir de 2002, la venta al mercado interno de tipos sofisticados de insulina proviene de filiales extranjeras de empresas multinacionales, después de producirla y venderla en los mercados de sus

países de origen. Hay, asimismo, en las casas matrices de empresas multinacionales, innovaciones que están en la etapa control de calidad y de eficacia clínica tales como insulina inhalable, insulina inyectable de acción rápida y vacunas para la prevención de la diabetes.

5) Existe un debate a nivel internacional sobre los efectos terapéuticos de la insulina genéticamente modificada. Algunas investigaciones demuestran que hay diferencias neurofisiológicas cuando los pacientes diabéticos enfrentan eventos de hipoglucemia luego de consumir insulina humana o animal. Los estudios empíricos demuestran que la insulina humana no presenta ninguna ventaja clínica frente a la insulina animal. La insulina humana es absorbida más rápidamente por lo que su acción es más corta y esto provoca mayores fluctuaciones en los niveles de azúcar en la sangre. Por otra parte, el cerebro no registra los síntomas de hipoglucemia y se han dado casos en que los pacientes sufren de muerte súbita. Este fenómeno es más frecuente en los pacientes anteriormente tratados con insulina de origen animal. Este hecho pone de manifiesto una paradoja que consiste en que las innovaciones tecnológicas económicamente muy costosas tienen, en algunos casos, efectos no deseados que se manifiestan posteriormente a la aprobación de los controles establecidos por las autoridades normativas.

BIBLIOGRAFÍA

Azpiazu, Daniel (compilador). (1999). *La desregulación de los mercados. Paradigmas e inequidades de las políticas del neoliberalismo: las industrias lácteas, farmacéutica y automotriz*; Grupo Editorial NORMA/FLACSO, Buenos Aires.

Bisang Roberto, Cogliati Cristina, Groissman Silvio y Katz Jorge. (1986). Insulina y Economía Política: el difícil arte de la Política Pública. *Desarrollo Económico* n° 103.

Burstalls, M. L.; Dunning, J. H. and Lake, A. (1981). *Multinational Enterprises, Government and Technology*. Paris: OECD.

Clymer H. (1969). The Changing Costs and Risks of Pharmaceutical Innovation. En J D Cooper (Ed) *The Economics of Drug Innovation*, Washington DC: American University.

Barrios Medina y Paladini. (1989). *Ensayos y escritos de Houssay*. Buenos Aires: Eudeba.

Díaz Alejandro, C. (1975). *Ensayos sobre historia económica argentina*. Buenos Aires : Amorrortu Editores.

Katz, Jorge M. (1995). "Salud, innovación tecnológica y marco regulatorio". *Desarrollo Económico* N°138.

Katz, Jorge M. (1974). *Oligopolio, firmas nacionales y empresas multinacionales. La industria farmacéutica argentina*. Siglo XXI.

Katz Jorge, Muñoz Alberto. (1988). *Organización del sector salud: puja distributiva y equidad*. Bibliotecas Universitarias-Centro Editor de América Latina.

Kosacoff, Bernardo. (1993). *El desafío de la competitividad*. Buenos Aires: Editorial Alianza.

Instituto Nacional de Estadísticas y Censos-INDEC-

Oteiza, Enrique (Ed.). (1992). *La política de investigación científica y tecnológica en la Argentina*. Buenos Aires: Centro Editor de América Latina.