

Estrategias para la gestión de la innovación en empresas públicas: Laboratorio Industrial Farmacéutico y la incorporación de especialidades medicinales estratégicas para el sistema de Salud pública argentino

Autores: Cristaldi, Mariano Daniel*; Fornés, Juan Pablo; San Román, Analía; Formente, Élide; Selis, María Cecilia

Contacto: *mcristaldi.lif@santafe.gov.ar

País: Argentina

Resumen

El Laboratorio Industrial Farmacéutico (LIF) es una Sociedad del Estado santafesino que produce y distribuye gratuitamente especialidades medicinales al sistema público de salud de la provincia de Santa Fe. Además, varios de los medicamentos de LIF llegan a todo el país a través del Programa Remediar y de acuerdos específicos con sistemas de Salud públicos subnacionales.

En los últimos años, LIF ha apostado fuertemente a la innovación logrando desde 2019 incorporar 11 nuevos productos a su cartera. LIF también ha modernizado sus 3 plantas productivas, está ampliando su planta de especialidades sólidas con betalactámicos y está construyendo una nueva planta de producción de medicamentos líquidos no estériles. Todo lo anterior financiado con principalmente por el gobierno de la provincia de Santa Fe y por fondos propios provenientes de ventas a diferentes sistemas de salud públicos.

Con el objetivo de incorporar nuevas especialidades con betalactámicos y aportar a la soberanía sanitaria de nuestro país, LIF ha identificado como un área de vacancia en Salud pública la producción del tratamiento antimicrobiano que combina amoxicilina con ácido clavulánico. El contar con un laboratorio de producción pública que provea esos medicamentos es estratégico para nuestro país no sólo porque garantiza un tratamiento adecuado a los pacientes que acuden al sistema de salud público sino que también puede establecer precios de referencia en licitaciones de las que participan laboratorios públicos y privados.

La incorporación de esas especialidades no sólo involucra esfuerzos en el desarrollo de productos sino también innovaciones tecnológicas y organizacionales que garanticen la sustentabilidad del proceso productivo y la adecuación de la infraestructura para trabajar con principios activos inestables.

Este trabajo presenta un proyecto de LIF financiado por el instrumento "Proyectos Estratégicos - Producción Pública de Medicamentos" lanzado por Fonarsec y Anlap el cual promueve la modernización tecnológica de laboratorios públicos. Específicamente, se discute las estrategias de LIF para cumplir los objetivos de este tipo de proyectos caracterizados por alto riesgo tecnológico y ejecutados en contextos volátiles.

Palabras clave: gestión de la innovación; empresas públicas; modernización tecnológica; desarrollo de productos.

1. Acerca de la organización

El Laboratorio Industrial Farmacéutico (LIF) es una Sociedad del Estado santafesino que, desde 1947, produce especialidades medicinales y las distribuye gratuitamente en el sistema público de salud de la provincia de Santa Fe. Además, varios de los medicamentos de LIF cuentan con registros nacionales y llegan a todo el país a través de la participación del laboratorio en el Programa Remediar y de acuerdos específicos con sistemas de salud públicos subnacionales.

LIF demuestra su compromiso con la Salud Pública desarrollando y produciendo especialidades medicinales eficaces, seguras y de alta calidad; aportando a la soberanía sanitaria y siendo un actor importante en la regulación del mercado de medicamentos que son utilizados en la atención primaria de la salud y algunos tratamientos crónicos. Para LIF los medicamentos son un bien social y el acceso a tratamientos medicamentosos es fundamental para garantizar el derecho a la salud de la población.

En los últimos años, LIF ha apostado fuertemente a la innovación logrando desde 2019 incorporar 11 nuevos productos a su cartera que actualmente se compone de 45 especialidades. LIF también ha modernizado y ampliado la capacidad productiva de sus 3 plantas de producción de especialidades sólidas incorporando equipamiento de última tecnología. Además, se ha trabajado en la inclusión de tecnologías habilitadoras de la Industria 4.0 introduciendo así a la organización a ese nuevo paradigma de producción de bienes y servicios con reaseguro del monitoreo y trazabilidad de los procesos.

En la actualidad, la Salud Pública es considerada un sector estratégico tanto a nivel nacional como provincial, más aún luego de la pandemia de Covid-19. Así, LIF está ejecutando proyectos de ampliación de su planta de especialidades sólidas con betalactámicos y de sus depósitos y está construyendo una nueva planta para la producción de especialidades medicinales líquidas no estériles. Todas estas acciones son financiadas tanto con fondos de la provincia de Santa Fe como con financiamiento externo gestionado a través de la participación en convocatorias de proyectos de organismos nacionales como: la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (Anlap - Ministerio de Salud de la Nación), el Ministerio de Economía (Programa de Desarrollo de Proveedores - Prodepro) y el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fondo Argentino Sectorial - Fonarsec, Agencia IDi).

En el caso del LIF el crecimiento tecnológico de la institución se considera estratégico para la provincia de Santa Fe y pretende tener una proyección. Este crecimiento requiere de la incorporación de mano de obra calificada, fortaleciendo la formación de los recursos humanos propios y la creación de puestos de trabajo de carácter científico/universitario.

Con el objetivo de incorporar nuevas especialidades con betalactámicos y aportar a la soberanía sanitaria de nuestro país, LIF ha identificado como un área de vacancia en Salud pública la producción del tratamiento antimicrobiano que combina amoxicilina con ácido clavulánico. El contar con un laboratorio de producción pública que provea esos medicamentos es estratégico para nuestro país no sólo porque garantiza un tratamiento adecuado a los pacientes que acuden al sistema de salud público sino que también para establecer precios de referencia en licitaciones de las que participan laboratorios públicos y privados.

La incorporación de esas especialidades no sólo involucra esfuerzos en el desarrollo de cada uno de los productos sino también requiere de innovaciones tecnológicas y organizacionales que garanticen la sustentabilidad del proceso productivo y la adecuación de la infraestructura para trabajar con principios activos inestables.

2. Descripción del contexto general

En Argentina, el Programa Nacional Remediar garantiza el derecho de la población al acceso y cobertura de medicamentos esenciales a través de la distribución directa en los más de 8.000 Centros de Salud distribuidos en todo el país.

Los medicamentos definidos como esenciales dan respuesta al 80% de las consultas del Primer Nivel de Atención y garantizan la cobertura de medicamentos a 16 millones de personas que dependen exclusivamente del sistema público de salud. Actualmente, el listado de medicamentos esenciales de Remediar abarca más de 120 especialidades medicinales que pertenecen a 16 categorías farmacológicas entre las que se encuentran los antiinfecciosos para uso sistémico.

LIF es proveedor de varios medicamentos esenciales, específicamente de aquella categoría entrega anti-bióticos betalactámicos que produce en su planta habilitada por Anmat (Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Min. de Salud de la Nación) de uso exclusivo para el trabajo con ese tipo de principios activos.

Sólo observando la demanda anual del Sistema de Salud de la provincia de Santa Fe para el año 2021 se tiene que se necesitaron 4.100.000 comprimidos de Amoxicilina 500 mg, 3.400.000 de Cefalexina 500 mg y 4.600.000 de Amoxicilina con Ácido Clavulánico. Los consumos presentan una tendencia creciente en la serie y esa característica se repite a nivel nacional en los llamados a licitaciones del Programa Remediar para esas especialidades. Por lo tanto, LIF decidió estructurar y ejecutar un proyecto de ampliación de su planta de producción de sólidos betalactámicos en el que se incluyó la incorporación de formulaciones con la asociación amoxicilina con ácido clavulánico al tren productivo.

Por otro lado, la Secretaría de Planeamiento y Políticas en Ciencia, Tecnología e Innovación (SPPCTI) del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación (Mincyt) ha trabajado en un proceso de priorización y diseño de una Política Orientada a Misión (POM) en la que ha definido a la Producción Pública de Medicamentos como un sector estratégico para el desarrollo del país. Como resultado de ese trabajo, en 2021 el Mincyt lanzó el instrumento Proyectos Estratégicos en Producción Pública de Medicamentos (PE PPM) la cual sería el FONARSEC (Fondo Argentino Sectorial) el responsable de estructurar los Aportes No Reembolsables y garantizar los procesos necesarios para la adjudicación, desembolso, seguimiento técnico y financiero.

Los objetivos de la convocatoria del instrumento PE PPM fueron “fortalecer las capacidades científicas, tecnológicas y productivas en las instituciones adheridas a la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP), (...) para promover la producción de medicamentos orientados a cubrir necesidades sanitarias estratégicas de Argentina”. Además, establecía que “desde el punto de vista industrial, se espera contribuir con el mejoramiento de las capacidades estatales para la fabricación de estos productos estratégicos y, de esta forma, promover el fortalecimiento de la matriz productiva pública mediante la consolidación de distintas líneas de producción”.

Para lograr esos objetivos definieron 3 líneas para la presentación de proyectos:

1. Producción de vacunas para enfermedades de control estratégico.
2. Investigación, desarrollo y producción de sueros antivenenos, antitoxinas y antivirales, y medicamentos para enfermedades poco frecuentes y desatendidas.
3. Modernización tecnológica para escalado y adecuación a normativa de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en la producción de medicamentos, vacunas, y productos médicos.

3. Oportunidad

En ese contexto de demanda creciente y posibilidades de financiamiento, LIF identificó una ventana de oportunidad y presentó un proyecto PE PPM en la línea 3 que contempla las actividades necesarias para la incorporación de especialidades medicinales con la asociación amoxicilina + ácido clavulánico. Específicamente, el proyecto prevé el desarrollo de nuevas especialidades, los métodos de control de calidad de materias primas, productos intermedios y finales y el escalado de los procesos productivos; todo lo anterior siguiendo estrictos estándares de calidad internacional para cumplir con la normativa nacional que rige la industria farmacéutica. Entre otros ítems, el desafío más importante del proyecto es la adquisición, instalación y calificación de equipamiento específico para el recubrimiento de los comprimidos de las nuevas es-

pecialidades para garantizar la estabilidad de los principios activos y mejorar la adherencia al tratamientos con antibióticos al mejorar las características organolépticas de los productos al momento de la deglución.

Desde el punto de vista sanitario, el objetivo es garantizar la accesibilidad con medicamentos seguros, eficaces y de calidad, destinados a cubrir la atención primaria de la salud de la provincia de Santa Fe y de la población nacional a través de la participación en el Programa Remediar. El resultado esperado es fortalecer el acceso al tratamiento médico a todos los argentinos, en este caso particular mediante la provisión de antibióticos betalactámicos.

El impacto económico perseguido es la optimización de los recursos del Estado destinados a la compra de medicamentos. El fortalecer la producción pública le permite al sistema sanitario disponer de más recursos económicos para mejorar la cobertura de otras especialidades o prácticas médicas. El fin que se persigue es lograr una producción eficiente con márgenes rentables para obtener un período de repago de la inversión total de la planta menor a 6 años, una vez puesta en funcionamiento.

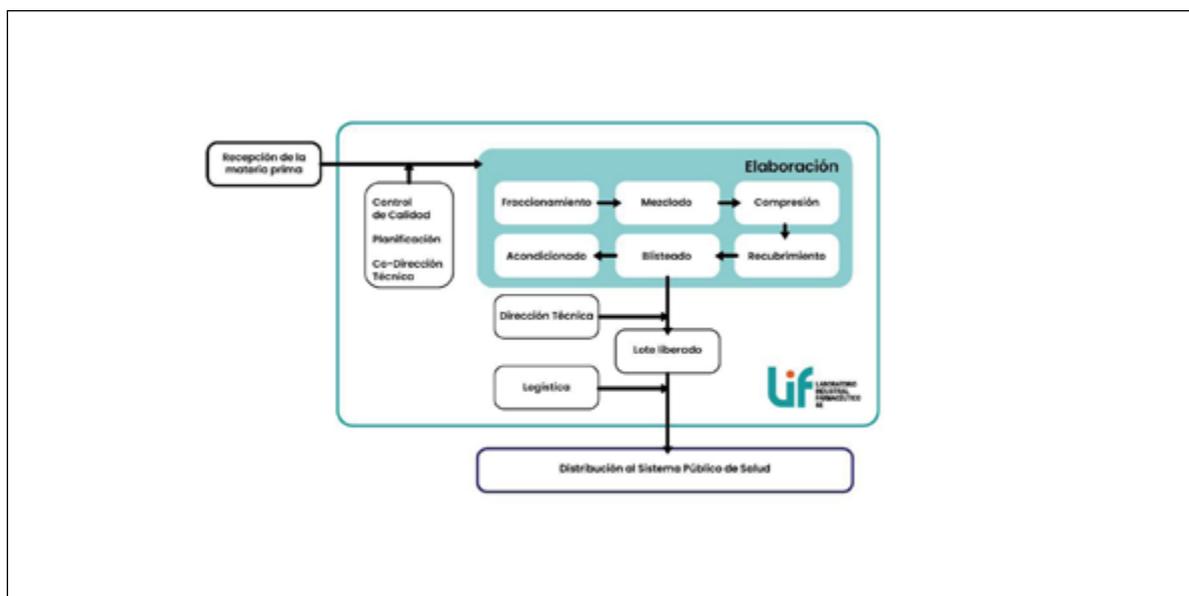
En este trabajo se presentan y discuten las estrategias de LIF para cumplir los objetivos de este proyecto caracterizado por un alto riesgo tecnológico y ejecutado en contextos volátiles.

4. La innovación

El principal desafío para LIF es convertirse en el primer laboratorio de producción pública de medicamentos del país capaz de producir especialidades con la asociación amoxicilina + ácido clavulánico. Especialmente desafiante es la construcción y control de áreas productivas que cumplan con las estrictas condiciones ambientales que demanda el ácido clavulánico ya que es una sustancia extremadamente inestable descomponiéndose rápidamente en ambientes con humedad relativa elevada.

La innovación es a nivel organizacional y de la red de laboratorios públicos de producción de medicamentos nucleados en Anlap y el proyecto aprobado por Fonarsec financiará parte de la adquisición de una paila de recubrimiento o film coating que tiene que cumplir con los estándares de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) desde el punto de vista constructivo, operativo y de seguridad.

FIGURA 1. Circuito productivo en LIF de especialidad medicinal recubierta



El diagrama de flujo del proceso de producción de la especialidad a incorporar es mostrado en la Figura 1. El proceso comienza con la recepción de las materias primas las cuales son clasificadas en “cuarentena” hasta que son aprobadas para su uso por parte del Área de Control de Calidad. El Área de Planificación define el calendario de producción de la campaña de la especialidad medicinal y solicita al Área de Co-Dirección Técnica que emita los registros de lote que contienen los procedimientos a seguir y los registros que se irán completando a lo largo del proceso productivo para garantizar la trazabilidad de cada lote de medicamento. Ese documento se entrega al Área de Producción para comenzar las etapas de elaboración que han sido diseñadas y definidas en conformidad con las BPF de medicamentos (Anmat, Disposición 3602/2018).

Brevemente, la elaboración de los comprimidos recubiertos está definida por operaciones unitarias diferenciadas: i-fraccionamiento de principios activos y excipientes y reserva de materiales para la conformación del envase primario; ii-mezclado por vía seca; iii-compresión directa; iv-recubrimiento; v-blisteadado; vi-acondicionado (estuchado + palletizado). Una vez que la especialidad se encuentra en el depósito de productos terminados y el lote ha sido liberado por el área de Dirección Técnica, el área de logística es la encargada de la distribución garantizando que el medicamento llegue en tiempo y forma adecuados a los efectores de salud pública.

5. Estrategia de innovación

El objetivo general perseguido por LIF con el proyecto es la modernización tecnológica de su nueva planta de betalactámicos que será habilitada por ANMAT. Específicamente, el proyecto financiado parcialmente por la línea PE PPM de Fonarsec pretende incorporar un equipo de film coating con tecnología adecuada para incorporar la nueva especialidad Amoxicilina + Acido Clavulánico. Esto le permitirá a LIF satisfacer la demanda del sistema de salud provincial y aumentar su participación en el Programa Remediar fortaleciendo así el ecosistema de producción pública de medicamentos.

Los objetivos específicos son:

- Incorporar una nueva especialidad, Amoxicilina + Acido Clavulánico.
- Incorporar suspensiones extemporáneas pediátricas con antibióticos betalactámicos.
- Incorporar nuevas tecnologías a los trenes productivos.
- Introducir mejoras en los procesos productivos con fin de aumentar la productividad.
- Asegurar el cumplimiento de las normas BPF en la nueva planta.
- Generar procesos seguros y flexibles que aumenten la eficiencia.
- Aumentar la capacidad productiva del LIF SE.
- Fortalecer la imagen institucional del laboratorio a nivel nacional.
- Incorporar y formar RRHH.
- Incursionar en el mercado exterior por ejemplo participando de licitaciones internacionales de la Organización Panamericana de la Salud.
- Potenciar los ingresos económicos que permitan la reinversión en infraestructura productiva.

Para dar cumplimiento a las exigencias de ANMAT, lograr productos eficaces y de calidad, y dado que el ácido clavulánico necesita niveles bajos de humedad para mantenerse estable, las instalaciones de producción requieren un sistema especial de tratamiento de aire HVAC ISO clase 7/8 con control estricto de humedad relativa entorno al 30%. Por otro lado, una vez obtenido el comprimido de amoxicilina + ácido clavulánico es necesario aplicarle un recubrimiento superficial para generar una barrera física de protec-

ción al ambiente y también producir una mejora desde el punto de vista organoléptico: sabor, color identificatorio.

Para llevar adelante la operación unitaria de recubrimiento se requiere incorporar equipamientos de alta tecnología al tren productivo, como lo es un Film Coating, el cual debe ser capaz de funcionar en forma segura aplicando lacas de recubrimiento de aplicación con solventes no acuosos (ya que la presencia de agua produciría la descomposición del ácido clavulánico) y por lo tanto debe cumplir con la normativa ATEX (IRAM-IEC 60079-10).

Para avanzar rápidamente en la incorporación de la nueva especialidad, en simultáneo con la ampliación de las áreas productivas de la nueva planta de producción medicamentos con betalactámicos y la adquisición del equipamiento productivo, LIF ha celebrado un contrato de transferencia de *know how* con un laboratorio privado de capitales nacionales. Además de ser un hito que grafica el enraizamiento de LIF en el ecosistema *pharma* argentino, ese contrato le permitirá a la organización contar con información crítica sobre el proceso productivo y los métodos analíticos para el control de los procesos y productos. Esta estrategia redundará en un ahorro de tiempo, dinero y evitará la manipulación innecesaria de principios activos con actividad antimicrobiana respetando así lo dispuesto por la normativa vigente (Ley 27.680).

6. Resultados

Si bien el proyecto aún está siendo ejecutado, existen hitos concretos de su alto impacto organizacional.

En primer lugar, durante el 2022 LIF ha cumplido con todos los procedimientos administrativos necesarios para adjudicar el equipamiento a ser financiado por Fonarsec y la paila de recubrimiento se encuentra en construcción. Además, los equipos técnicos de LIF y del proveedor se encuentran trabajando en la implantación del equipo en las instalaciones de la nueva planta de sólidos betalactámicos de LIF.

Por otro lado, LIF decidió fortalecer sus capacidades técnicas de exploración de conocimiento científico, tecnologías, productos y mercados. Así, financió la capacitación de un profesional con grado de doctor en Vigilancia Tecnológica e Inteligencia Competitiva (VTelC) dictado por la prestigiosa Universidad Nacional de Entre Ríos. Como resultado inmediato y tangible LIF actualmente cuenta con un informe de VTelC adaptado a las necesidades de la organización en temas como nuevas tecnologías aplicadas a la producción de medicamentos sólidos y nuevos insumos y excipientes. En el largo plazo se pretende incorporar esta metodología como herramienta para la toma de decisiones estratégicas.

Una realidad por todos conocida es la inestabilidad macroeconómica nacional que se ve acompañada de un proceso inflacionario global y de un corte en la cadena de suministro de insumos y componentes críticos sobre todo en el área de electrónica. Ese contexto condujo a la necesidad de solicitar una ampliación presupuestaria del proyecto completo (ANR + Contraparte) la cual fue aprobada en marzo de 2023.

Además, haber detectado un proveedor de tecnología en el ecosistema farmacéutico argentino y haber concretado un acuerdo de provisión de *know how* de las especialidades a incorporar son hechos de relevancia que permiten disminuir los grados de incertidumbre respecto a los objetivos del proyecto financiado y los organizacionales.

Lo anterior permite visualizar que como resultado de la ejecución del proyecto LIF a experimentado un fortalecimiento en las capacidades de sus áreas técnicas y de gestión junto con la profundización de la importancia del laboratorio en el ecosistema de innovación de nuestro país.

7. Competitividad tecnológica

La ejecución del proyecto financiado por Fonarsec-Anlap convertirá a LIF en el primer laboratorio de producción pública de medicamentos de Argentina capaz de producir este tipo de especialidades medicinales caracterizadas por contener principios activos altamente inestables. Esto impactará en el grado de Soberanía sanitaria de todo el sistema de salud pública nacional.

Además, al ser LIF parte de Anlap el Estado contará con una nueva capacidad industrial que impactará fuertemente a nivel social ya que permitirá un ahorro en los sistemas de salud por la provisión de especialidades medicinales innovadoras, seguras y de calidad y además producirá la fijación de precios de referencia a través de la participación de LIF en licitaciones públicas en las que hasta el momento sólo estaban en condiciones de presentarse laboratorios privados.

8. Movilizando el ecosistema de innovación

Las empresas públicas cubren un rol social fundamental ya que son aquellas que dirigen su actividad hacia la atención de segmentos desatendidos. Estas empresas son las depositarias de capacidades industriales que resultan imprescindibles para que el Estado pueda regular y construir soberanía en sectores cada vez más complejos y estratégicos como la informática, la inteligencia artificial, el almacenamiento de datos, la salud, entre otros. Más que competir con la iniciativa privada, las empresas públicas deben garantizar mercados plurales, ofertas diversas y capacidades simétricas. En particular, los laboratorios de producción pública de medicamentos garantizan el acceso a medicamentos entendidos como un bien social y fortalecen los sistemas de salud.

Ninguno de esos objetivos puede lograrse sin profesionalismos y eficacia. Además, muchas veces las decisiones de inversión de las empresas públicas necesitan evaluarse con criterios diferentes al que establecen las métricas que consideran rendimientos inmediatos o beneficios financieros sino que deben adoptarse criterios que tienen una mirada centrada en el desarrollo de la sociedad y la búsqueda del bien común. Ese objetivo no relaja las exigencias sobre los equipos de conducción sino que las aumenta para lograr ciclos virtuosos de innovación que es donde la ciencia y la producción se combinan de manera para desarrollar soluciones o explorar nuevas industrias y tecnologías.

Teniendo en cuenta lo anterior, se podría hacer un análisis del impacto del trabajo de LIF con la ejecución del proyecto tanto a nivel organizacional como hacia el ecosistema de innovación. En primer lugar, se ha producido el desarrollo de capacidades blandas en áreas técnicas para la formulación, administración y gestión de grandes proyectos financiados con fondos externos donde es necesario el trabajo colaborativo con otras instituciones públicas y privadas lo que redundará en un aumento en la densidad de vínculos en el ecosistema.

También hemos desarrollado capacidades en el diseño de plantas farmacéuticas; definición de URS de equipos industriales de alta tecnología; definición de estrategias de implementación, instalación y calificación de grandes equipos. Desde el punto de vista productivo, LIF ha logrado un acuerdo de transferencia de *know how* para la incorporación de especialidades medicinales con la asociación amoxicilina + ácido clavulánico y sus equipos de profesionales está trabajando en el análisis y diseño de estrategias de adaptación de procesos productivos y métodos de control en entornos diferenciados que pertenecen a un sector altamente regulado como es la industria farmacéutica. Por último, pero no menos importante, en el mediano y largo plazo el proyecto necesariamente demandará el desarrollo de servicios y capacidades por parte de proveedores para poder atender las exigentes necesidades de los trenes productivos ampliados.

Se puede concluir que la ejecución del proyecto redundará en beneficios para la organización, para el ecosistema de innovación y para la sociedad en su conjunto. LIF, como productor público de medicamentos, no sólo aportará nuevas capacidades industriales al sector estatal sino que motorizará el desarrollo de nuevos proveedores de bienes y servicios, garantizará el acceso a especialidades medicinales antiinfecciosas eficaces, seguras y de calidad para aumentar el grado de Soberanía Sanitaria de nuestro país.

Referencias bibliográficas

- Fonarsec (2021). *Bases y Condiciones de Convocatoria Proyectos Estratégicos en Producción Pública de Medicamentos (PE PPM)*. <http://www.agencia.mincyt.gob.ar/upload/BASES%20PE%20-%20PPM%202021%20-%20IF-2021-41230206-APN.pdf>
- Anmat, Disposición 3602/2018. *Guía De Buenas Prácticas De Fabricación Para Elaboradores, Importadores/Exportadores De Medicamentos*. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-3602-2018-3090681RAM-IEC-60079-10, Atmósferas explosivas, 2015>.
- Ley 27680. *Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos*, 24/08/2022. <https://www.boletin-oficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118/20220824>