

EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA: UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO

EVALUATION OF INTANGIBLE ASSETS IN THE CUBAN BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY: A NEUROPROTECTION PROJECT AS A CASE STUDY

Miladys Limonta Fernández^I, <https://orcid.org/0000-0002-1664-5255>

Miriam Beltrán Martínez^I, <https://orcid.org/0000-0001-5990-6913>

Rolando Páez Meireles^I

Mercedes Delgado Fernández^{II} <https://orcid.org/0000-0003-2556-1712>

^ICentro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB, La Habana, Cuba, miladys.limonta@cigb.edu.cu, miriam.beltran@cigb.cu, rolando.paez@cigb.cu

^{II}Escuela Superior de Cuadros del Estado y del Gobierno, ESCEG. La Habana, Cuba. mercedes@esceg.cu

Recibido: 25/01/2020

Aceptado: 31/03/2020

Resumen

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología ha desarrollado un proyecto, basado en la coadministración del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y del Péptido 6 liberador de hormona de crecimiento (GHRP6) para su aplicación en la indicación de ictus isquémico. El artículo tiene como objetivo desarrollar una propuesta prospectiva de negocio para la introducción del proyecto en el mercado internacional. Se presentan las cuatro etapas desplegadas para la negociación: caracterización del producto y su aplicación, definición del mercado objetivo, determinación del valor del proyecto y propuesta del modelo del negocio. La propuesta de negociación puede ser generalizada a otros muchos proyectos novedosos de Investigación y Desarrollo (I+D) de la industria Biofarmacéutica Cubana.

Palabras claves: negociación, proyecto, activos intangibles, biofarmacéutica, isquemia cerebral.

Abstract

The Center for Genetic Engineering and Biotechnology has developed a project, based on the co-administration of Epidermal Growth Factor (EGF) and Growth Hormone Releasing Peptide 6 (GHRP6) for its application in the indication of ischemic stroke. The article aims to develop a prospective business proposal for the introduction of the project in the international market. The four stages deployed for project negotiation are presented: characterization of the product and its application, definition of the target market, determination of the value of the project and proposal of the business

model. The negotiation proposal can be generalized to many other innovative Research and Development (R&D) projects in the Cuban Biopharmaceutical industry.

Keywords: negotiation, project, intangible assets, biopharmaceutical, cerebral ischemia.

Introducción

La isquemia cerebral es la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad en adultos.¹ Las dimensiones y consecuencias de las enfermedades cerebrovasculares tienen proporciones epidémicas, por los factores de riesgo que se asocian a esta.^{2,3} Los datos epidemiológicos actuales indican que 16.9 millones de personas sufren un accidente cerebrovascular cada año, lo que proporciona una incidencia global de 258 por cada 100 000 habitantes y representa el 11.8% del total de muertes en todo el mundo.⁴ También se hace alusión a que el envejecimiento de la población es el principal contribuyente del aumento en el número absoluto de casos de accidente cerebrovascular en países de altos ingresos.⁴

En Cuba, en el año 2017 la enfermedad condujo a la muerte de 9913 pacientes (tasa de 88.1 x 100 000 habitantes); de ellos, 3679 casos fueron de causa oclusiva, la cual muestra una tendencia ascendente. Hace muchos años se mantiene como la tercera causa de muerte en el país.⁵ Por ello, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) ha realizado estudios⁶ y desarrollado un proyecto, basado en la coadministración del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y del Péptido 6 liberador de hormona de crecimiento (GHRP6),⁷ para estudiar la posibilidad de su aplicación en la indicación de ictus^{8,9} y poder evaluar su incidencia en la reducción del índice de mortalidad relacionado con esta causa.

El acceso a nuevas biotecnologías y al conjunto de las tecnologías de soporte asociadas, convierte a las empresas que lo asimilan y las que la generan en profesionales de la “innovación abierta”,¹⁰ como participantes activos de una gran cantidad de alianzas que han involucrado una gama considerable de drogas.¹¹ El enfoque de la innovación abierta es aplicable en la Industria Biofarmacéutica al integrar y combinar las diferentes fuentes de información, conocimientos y tecnologías que se generan y gestionan desde las primeras etapas de la Investigación y Desarrollo (I+D), por las disímiles partes interesadas que participan en el tiempo elevado que transcurre en la cadena de valor hasta la introducción de la innovación.¹² Este enfoque requiere que las empresas desarrollen varias capacidades dinámicas para administrar eficazmente sus recursos, tanto interna como externamente.¹³

Por otra parte, se reconoce que la capacidad de penetrar mercados altamente regulados con productos novedosos y biosimilares de alto valor agregado de la industria biofarmacéutica cubana con instalaciones productivas requeridas para el desarrollo del producto (para ensayos clínicos y productos comerciales), que satisfagan los elevados estándares y garanticen la reproducibilidad, constituyen retos a vencer.¹² El CIGB con más de 30 años de creado¹⁴ ha demostrado tener las capacidades para la introducción exitosa de productos novedosos en el mercado internacional. El artículo tiene como objetivo desarrollar una propuesta prospectiva de negocio para la introducción de un proyecto novedoso en el mercado internacional, en la que es posible contextualizarlo como un producto diseñado para evaluar su posicionamiento en el mercado biofarmacéutico mundial dirigido a la indicación de isquemia cerebral. Se presentan los principales aspectos de la estrategia del negocio como activos intangibles y las cuatro etapas desplegadas las que se fundamentan por la consulta bibliográfica y su aplicación en el Proyecto analizado.

Materiales y Métodos

En la industria biofarmacéutica el acceso a los tres tipos de activos básicos (monetarios, activos tangibles y activos intangibles) constituye una prioridad, a través de estrategias de colaboración con otras partes.¹⁵ En la actualidad la proporción de activos tangibles a intangibles se ha invertido. En un estudio realizado con el mercado de valores en el año 2015 cerca de un 85% del valor corporativo reside en activos intangibles,¹⁶ aunque su valorización requiere de complejos y profundos estudios. Cuanto mayores sean los gastos acumulados de I+D, mayor será el valor de la empresa y este indicador puede ser una aproximación a los activos intangibles, además de que la contribución neta de estos activos al valor de mercado actual de la empresa depende de la expectativa de un éxito futuro continuo.¹⁷

Un estudio de empresas biofarmacéuticas finlandesas permitió conocer los factores críticos de éxito que facilitan el proceso de comercialización, siendo estos: 1) el producto, que debe ser único y estar dirigido a impactos socioeconómicos, 2) la promoción con patrocinadores potenciales que puedan distribuirlo globalmente, 3) la credibilidad para atraer fuertes compañías farmacéuticas como socios y 4) la selección del socio que requiere la evaluación de las capacidades y objetivos de los potenciales socios.¹⁸ Entre las estrategias de comercialización de la industria biotecnológica más utilizadas se encuentran las que explotan la propiedad intelectual como los acuerdos de licencia y asociaciones y las alianzas de I+D,¹¹ constituyendo los proyectos una internalización de la I+D. En este tipo de estrategias son varios los aspectos a tener en cuenta al determinar la regalía en los términos contractuales asociados como la exclusividad, las formas de pago en el tiempo, la transferibilidad, el alcance territorial y la duración de los derechos.¹⁹

Una tendencia desde la creación de los centros biofarmacéuticos en Cuba, hace más de 25 años, lo ha sido el completamiento de la comercialización en una misma entidad productiva bajo una única administración,²⁰ distinguiéndolo de otros países que fragmentaron el ciclo de la I+D+i. Entre los principales factores claves del éxito en esta industria se encuentran la I+D, la producción y el papel de la alta dirección junto a la estrategia de calidad y de innovación.²¹ Otras experiencias reportan la existencia de empresas biofarmacéuticas “DDB” en las que coexisten las características de modelo de negocio (intermediario de I+D), cadena de valor (I+D farmacéutica) y mercado (demanda de licencias), las que se diferencia de las “grandes empresas de biotecnología” que ingresan anualmente más de 1000 millones de USD; sin embargo hay numerosas empresas más pequeñas en la etapa comercial que aún no han alcanzado el gran umbral de ventas de biotecnología, pero están activamente en el mercado.²² El creciente interés de los inversores en explorar negocios en las etapas tempranas del desarrollo es prueba de la creciente madurez de los fondos de inversión, que en el sector de la biotecnología requiere un conocimiento científico más profundo y capacidad de evaluar los riesgos de inversión.²³

En este artículo, han sido tenidos en cuentas los aspectos antes mencionados y el método seguido de prospectiva del negocio para la introducción de un nuevo proyecto en el mercado internacional, lo que ha requerido desplegar 4 etapas que se desglosan en:

1. Caracterizar el proyecto y su aplicación en la indicación de ictus isquémico.
 - a. Valoración del proyecto para la indicación isquemia cerebral en el contexto nacional e internacional.
 - b. Estrategias terapéuticas de carácter neuroprotector evaluadas en clínica.
2. Definir el mercado objetivo para el que puede estar dirigido el proyecto.

- a. Países como mercado objetivo e incidencia del ictus.
 - b. Penetración y riesgo del proyecto.
 - c. Gastos en las etapas de estudios no clínicos y clínicos de los proyectos biomédicos.
3. Determinar el valor del proyecto.
- a. Método del flujo de caja por descontado.
 - b. Valor Actual Neto (VAN).
 - c. Valor Presente Neto ajustado a riesgo (rNPV). El rNPV proporciona un lenguaje común y una plataforma de negociación que generalmente ambas partes entienden y aceptan como marco de valoración, lo que hace que el proceso de negociación sea más eficiente.²²
4. Definir una prospectiva del modelo de negocio para el proyecto.

Resultados y Discusión

Valoración del proyecto para la indicación isquemia cerebral en el contexto nacional e internacional

La enfermedad cerebro-vascular es una condición devastadora que afecta anualmente a más de 15 millones de personas en todo el mundo y es la primera causa de discapacidad en los adultos en países industrializados. Tres meses después del episodio isquémico, del 15 al 30% de los sobrevivientes permanecen totalmente discapacitados y de ellos un 20% demanda cuidados en instituciones hospitalarias.²⁴ En Cuba las enfermedades cerebro vasculares del tipo isquémico constituyen la tercera causa de muerte.²⁵ El 85% de los casos de enfermedad cerebrovascular son de naturaleza isquémica, el resto es de causa hemorrágica.²⁶ La causa más común de la enfermedad cerebrovascular isquémica es la oclusión brusca de una de las arterias del cuello o del interior del cráneo, lo cual resulta en una pérdida inmediata de la disponibilidad de oxígeno y glucosa para el tejido cerebral.

La isquemia cerebral es considerada una enfermedad con fisiopatología compleja pues son diversos los mecanismos moleculares y bioquímicos desencadenados en cascada posterior al insulto isquémico y estos conducen a la muerte de las neuronas y glías en los primeros minutos que siguen al episodio isquémico. Los estudios epidemiológicos han determinado un gran número de factores de riesgo para el ictus, lo que refleja la pluralidad de este síndrome. Los factores de riesgo de ictus se dividen habitualmente en: factores modificables y no modificables, y de acuerdo con la solidez de la evidencia, en factores bien documentados o menos documentados. Los factores de riesgo no modificables son la edad y el sexo, la raza o etnia y los antecedentes familiares. Mientras que los factores de riesgo modificables son la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la dislipemia, la estenosis carotídea, la fibrilación auricular, la terapia hormonal, entre otros.

Estrategias terapéuticas de carácter neuroprotector evaluadas en clínica

La neuroprotección es una alternativa terapéutica o profiláctica, cuyo objetivo es la prevención de la pérdida neuronal que ocurre en enfermedades del sistema nervioso²⁷ y, como aproximación terapéutica, implica proteger las células del sistema nervioso expuestas al daño y fortalecer los mecanismos endógenos que intervienen en la neuroregeneración. Durante años se han estudiado numerosas estrategias neuroprotectoras, por ejemplo: los antagonistas de amino ácidos excitatorios, los bloqueadores de canales de calcio, la hipotermia, los barbitúricos y los factores de crecimiento, entre otros. Llama la atención que la efectividad de esas terapias, demostrada en estudios preclínicos, no se ha podido reproducir en la clínica.²⁸

Una de las razones que explican que los resultados experimentales no se reproduzcan en los estudios clínicos, es que múltiples mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral no pueden abordarse con un solo agente farmacológico para controlar toda la cascada de eventos bioquímicos moleculares que se producen en ese contexto. La terapia combinada es, entonces, una elección promisoriosa para el tratamiento de enfermedades complejas del sistema nervioso.

Varios de los eventos fisiopatológicos desencadenados por la isquemia y la reperusión en el sistema nervioso central son blanco de los efectos citoprotectores de EGF y del GHRP-6. Entre esos eventos se puede citar el daño inducido por estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, y la excitotoxicidad mediada por neurotransmisor ácido glutámico. Se han descrito aproximadamente 160 estudios clínicos para evaluar una gran variedad de estrategias neuroprotectoras en enfermedad cerebrovascular isquémica, de ellos el 75 % han sido concluidos o abandonados prematuramente y solo el 25 % está aún en curso.²⁸

Entre las drogas neuroprotectoras que han sido evaluadas en estudios clínicos se incluyen inhibidores de señales mediadas por el óxido nítrico (lubeluzole), los inhibidores leucocitarios (enlimomab y UK 279276), los activadores de canales de potasio neuronales (BMS-204352), el gangliósido GM1, los modificadores de la fluidez de membrana (piracetan), los antagonistas opioides (nalmefene), los factores de crecimiento (factor básico de crecimiento de fibroblastos), los bloqueadores de canales de sodio (fosfofenitoina), los bloqueadores de los canales de calcio (flunarizine), los vasodilatadores (pentoxifilina), y los antagonistas de receptor 5HT1A de serotonina (repinotan). Entre las estrategias más prometedoras está la hipotermia, la administración de albúmina humana a altas dosis, la hemodilución, la terapia combinada y la estimulación de mecanismos endógenos de neuroreparación.²⁹

Los estudios realizados en animales y humanos con la estrategia de la terapia combinada con el EGF y el GHRP6 han demostrado tener resultados competitivos con las terapias descritas a nivel mundial; por lo que se considera que es válido construir una propuesta de negocio para presentar a compañías biofarmacéuticas internacionales.

Definición del mercado objetivo para el proyecto

Por sus características como proyecto novedoso, de alto valor agregado, ya que cuenta con respaldo de propiedad industrial y la fundamentación de que los primeros estudios clínicos en humanos han demostrado que la combinación es segura y bien tolerada. Se requiere definir los países que pueden ser mercado objetivo, atendiendo a las características del proyecto y de la epidemiología de la indicación a la que está dirigido. En la tabla 1 se muestra el total de muertes en algunos países, determinado por el índice de muertes cada 100 000 personas. Este índice es menor que la incidencia de infartos cerebrales, pero expresa de forma muy clara la gravedad de la isquemia.

Tabla 1. Incidencia del ictus en diferentes países

Países	Población	índice de muertes cada 100000 personas	incidencia mortal	cantidad de muertes
USA	328 494 816	25.94	0.000259	85 212
China	1 395 894 772	153.61	0.001536	2 144 234
Japón	126 200 562	34	0.00034	42 908
Alemania	82 000 000	27.32	0.000273	22 402
Francia	65 199 297	24.63	0.000246	16 059
Reino Unido	65 844 908	34.68	0.000347	22 835
Brasil	213 123 962	66.71	0.000667	142 175
Rusia	146 464 278	188.48	0.001885	276 056
Italia	59 930 729	34.68	0.000347	20 784
India	1 357 059 584	104.39	0.001044	1 416 634

Fuente de información: <http://countrysimeters.info/es/>
<http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/stroke/by-country/>

Existen otros elementos que se deben tener en cuenta como la penetración y riesgo del proyecto atendiendo a la fase en que se encuentra. En cuanto al riesgo, se describe en la literatura que a medida que se avanza en las etapas de estudios preclínicos y clínicos hasta el registro y lanzamiento del producto el riesgo disminuye,^{30,31,32} tal y como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Porcientos de riesgo asociados a la fase en la que se encuentran los proyectos desde los estudios no clínicos hasta el registro y lanzamiento del producto

Fase de desarrollo	% Riesgo		
	Peter Kolchinsky	Olga Spacic	Jeffrey Stewart
Descubrimiento	95	80	
Preclínica	87	60	
Fase I	80	50	80
Fase II	70	40	70
Fase III	30	25	33
Presentación ante la Autoridad Regulatoria	22	22.5	19
Lanzamiento	5	15-17	

Los gastos asociados al proyecto en cada una de las etapas es otro factor que se debe tener en cuenta. Por ejemplo, en la etapa inicial (estudios en animales) el gasto tiene una media de 5.2 MM de USD, mientras que en las etapas clínicas intermedias y final (fase I-I y Fase III respectivamente) los gastos oscilan entre 15.2 MM USD y 86.3 MM USD,³³ como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Gastos en las etapas de estudios no clínicos y clínicos de los proyectos biomédicos

Promedio desembolsado de costos de los períodos clínicos por componentes de investigación (millones de USD) donde N ^a : Número de componentes con el total de costos por fase						
Fase de prueba	Costo medio	Mediana del costo	Desviación estándar	N ^a	Probabilidad de entrar en la fase (%)	Costo esperado
Fase I	15.2	13.9	12.8	66	100.0	15.2
Fase II	23.5	17.0	22.1	53	71.0	16.7
Fase III	86.3	62.0	60.6	33	31.4	27.1
Estudios en animales	5.2	3.1	4.8	20	31.4	1.6
Total						60.6

De igual forma, la gestión de proyectos desde la I+D con énfasis en la calidad^{34,35} y la innovación,^{21,34} contribuyen a la competitividad y son factores a tener en cuenta en la negociación. En cuanto a la penetración, la probabilidad de lograr posicionarse en el mercado extranjero se hace muy difícil para las empresas cubanas, ya que este es dominado por las grandes transnacionales. Por lo tanto, una alternativa puede ser asociarse a compañías locales de cada territorio o que estén bien posicionadas en el mercado internacional.

Otro elemento importante a tener en cuenta es el riesgo país que representa Cuba, con poca capacidad financiera por la imposibilidad del empleo del dólar en transacciones, el efecto de la política del gobierno de los Estados Unidos hacia Cuba y el componente heredado de la deuda internacional. Existen otros elementos como la capacidad productiva, la calidad y la capacidad técnica los cuales tienen un estándar similar a la práctica internacional, lo que hace que el riesgo disminuya.

Atendiendo a todos estos puntos los modelos de negocios que se han implementado para la negociación de los productos y proyectos biotecnológicos cubanos se basan en una conveniente combinación de estrategias de desarrollo completo de los productos, es decir, negociar solo la representación comercial, con tácticas de negociación temprana pre-comercialización (para el desarrollo conjunto de los productos). Los modelos más empleados han sido los acuerdos por licencia, representación y distribución de un producto final novel. Los cuales se basan en la negociación de los activos intangibles, los cuales deben ser tomados en cuenta desde la etapa del desarrollo clínico farmacéutico hasta su registro y posterior comercialización y distribución de un producto novel patentado, por lo cual se le otorgan derechos comerciales a través del licenciamiento de la patente y la marca del proyecto. En este tipo de acuerdos existe el riesgo compartido durante la fase del desarrollo clínico y registro; posteriormente el beneficio será recompensado durante la fase comercial por ambas partes. Se recomienda entonces que los pagos se distribuyan en pagos pre-comerciales y post-comerciales.

Determinación del valor del proyecto

La valorización del proyecto se realizó por el método del flujo de caja por descontado, el cual es uno de los más estandarizados y en los últimos años está tomando fuerza debido a su aceptación. Este método intenta determinar todos los movimientos de tesorería que tendrá la empresa en el futuro, a partir de la determinación de un umbral de tiempo, no superior a los 10 años, para luego descontar su valor a precios actuales.

Se tiene en cuenta el factor riesgo (tasa de riesgo de proyecto, determinado por 3 variables principalmente, riesgo de la empresa, riesgo del mercado, riesgos específicos del sector). Es un método

EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA: UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO

muy exhaustivo en cuanto a la información para estimar el valor del negocio. Las fases del proceso son: estimar flujos de caja futuros, descontar el costo de capital, y calcular el valor perpetuo. El valor de la compañía saldrá de la suma del valor de flujos anuales y el valor perpetuo, menos el valor de la deuda.

Método de Flujo de Caja Descontado

$$\text{UTILIDAD NETA} = \text{VENTAS} - \text{GASTOS} - \text{INTERESES} - \text{IMPUESTOS}$$

$$\begin{aligned} \text{FLUJO DE EFECTIVO} = & (+) \text{INGRESOS} (-) \text{COSTOS DE PRODUCCIÓN} (-) \text{GASTOS} \\ & \text{GENERALES DE ADMINISTRACIÓN Y VENTAS} (-) \text{COSTOS DE DESARROLLO Y REGISTRO} \\ & (-) \text{DEPRECIACION} (=) \text{UTILIDAD ANTES DE IMPUESTOS} (-) \text{IMPUESTOS} (=) \text{UTILIDAD} \\ & \text{DESPUÉS DE IMPUESTOS} (+) \text{DEPRECIACIÓN} (-) \text{INVERSIONES} (+/-) \text{CAMBIOS EN EL} \\ & \text{CAPITAL DE TRABAJO} (+) \text{VALOR RESIDUAL} \end{aligned}$$

En la metodología se debe definir horizonte temporal del Proyecto: como mínimo por la mitad del tiempo de duración del negocio y por un período que muestre el doble del plazo de recuperación de la inversión. Además, se deben estimar las ventas esperadas, los gastos de investigación y desarrollo junto con los costos de desarrollo clínico, costos de producción y costos de ventas y marketing.

Los ingresos esperados ajustados a riesgos se estiman a partir de la realización del estudio de mercado teniendo en cuenta: tamaño del mercado, cuota de mercado, población que puede ser tratada, unidades vendidas, curva de venta con pico máximo, precio de venta, poder adquisitivo del mercado en estudio, etc. Se deberán tener en cuenta tres escenarios de venta optimista, pesimista y uno intermedio. Para tomar en cuenta el riesgo en la etapa comercial, se propone ponderar la probabilidad o no de ocurrencia de cualquiera de los tres escenarios, de la forma siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Ingresos anuales ajustados a riesgo} = \\ (\text{Flujo Optimista} \times 20\%) + (\text{Flujo Medio} \times 60\%) + (\text{Flujo Pesimista} \times 20\%) \end{aligned}$$

En cuanto a los costos de desarrollo clínico y registro de los proyectos se han estandarizado los valores en cada caso a partir de la revisión de lo que se describe en el campo internacional,³⁶ y se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Costos promedios del desarrollo

Fase de desarrollo clínico	Costos	Número de pacientes estimados
Fase I	\$50 000 USD / paciente	20 - 30
Fase II	\$100,000 USD / paciente	275 – 375
Fase III	\$120 000 USD / paciente	1,200 – 2,400
Fase de registro y lanzamiento del producto	\$75 - \$125 MM	

En cuanto a la asunción de los gastos investigación desarrollo para la industria biofarmacéutica se estima que pueden considerarse entre un 14-26% de las ventas anuales o a partir de un indicador de costo/investigador. Para los costos de venta y marketing, las referencias indican que pueden variar desde un 5% del valor de las ventas (en etapas finales de comercialización), hasta un 50% (en etapas de lanzamiento), con una media de un 25%.

EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA: UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO

Finalmente, con todos los elementos descritos anteriormente se requiere calcular las probabilidades acumuladas de vencer las diferentes fases de desarrollo clínico hasta la fase de aprobación para la posterior comercialización, lo que equivale a la estimación del riesgo. Hay que definir la tasa de descuento o actualización según el mercado, que puede oscilar entre 10%, 16%, 18% y 20% y calcular el Flujo de Caja y rNPV (valor presente neto ajustado a riesgo, por sus siglas en inglés) a partir de la fórmula siguiente:

$$rNPV = \sum_{i=0}^n \frac{FC_i}{(1+r)^i} Ra_i$$

donde:

rNPV: Valor Presente Neto ajustado a riesgo

FCi: flujo de caja en el momento i

Rai: probabilidad acumulada de la fase en el momento i

r: tasa de actualización o descuento

Con el objetivo de definir la fracción que corresponde al propietario o licenciante, puede tenerse en cuenta la fórmula siguiente, la cual puede variar de acuerdo a lo que se pacte entre cada una de las partes que conformarán el acuerdo: Propietario o licenciante al licenciario.

$$rNPV_p = (10 - 60\%) * rNPV$$

rNPVp: Es la fracción del Valor Presente Neto ajustado a riesgo que le corresponde al propietario o licenciante. Se puede estimar de la literatura en función de la etapa del desarrollo del proyecto en el momento en que se otorga la licencia y según acuerdo entre las partes

La determinación del valor del proyecto partió de la definición de un precio inicial, atendiendo a que es un producto que se puede considerar como de alto valor agregado por ser primero en su tipo y en el mercado, además de que está respaldado por propiedad intelectual.

Además, se revisaron los precios de tratamiento para la indicación de ictus en varios países. En China el costo anual por cada persona que haya tenido un infarto cerebral es aproximadamente \$3,000 USD, pero en Reino Unido es de £ 22 000 y en Estado Unidos es de \$42 767 USD. Por lo que, excepto para China, es muy elevado el costo de oportunidad de no utilizar el producto propuesto como terapia para el infarto cerebral, la cual emplea 14 dosis durante el tratamiento.

La valorización del proyecto se realizó para dos países: China y Estados Unidos, por constituir las dos primeras economías mundiales, además de sus peculiaridades como mercados para Cuba y su tamaño. Se tuvieron en cuenta algunos supuestos básicos para llevar a cabo la evaluación, tales como: el tipo de indicación, el período de evaluación del negocio, el precio del tratamiento, el porcentaje de penetración del mercado, el tiempo del desarrollo clínico de cada una de las etapas, los costos del desarrollo clínico, el registro, el porcentaje de probabilidad de éxito por cada etapa, el porcentaje de probabilidad de éxito acumulado hasta el lanzamiento del producto en el mercado y la tasa de descuento.

La determinación del valor del proyecto tuvo en cuenta en el flujo de caja, el riesgo, los costos se inversión entre los que se incluyen las tres fases de ensayos clínicos, y las ventas ponderadas en base a los escenarios. Se calculó el VAN y el rVAN para cada uno de los territorios evaluados y se resultó

EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA: UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO

factible la venta de este producto para ambos mercados, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo, posicionamiento, escenarios, e incluso que fueron propuestas como supuestos.

Sin embargo, es necesario señalar que ambos mercados tienen elementos que los complejizan, como son el bloqueo económico en el caso de los Estados Unidos y la ausencia de costo de oportunidad en China dado el bajo nivel de precios existente en esa economía. Además, se observaron diferencias en los datos obtenidos, asociados fundamentalmente al porcentaje de urbanización lo cual incide directamente en los costos de los estudios clínicos y posibilidades de acceso a los servicios de salud, así como también la cantidad de pacientes asociados a la densidad poblacional donde en China es cuatro veces mayor que en los Estados Unidos; esto incide en el mercado potencial al cual se puede acceder con este proyecto.

Propuesta prospectiva de negocio para el proyecto

La negociación de productos biotecnológicos es esencialmente la misma que cualquier otra, con el mismo proceso y las mismas etapas, pero con la peculiaridad de que tienen elementos intangibles asociados de gran valor que deben ser tenidos en cuenta. Estos elementos intangibles son patentes, tecnologías, y marcas las cuales son normalmente registradas. Además, en la industria biotecnológica son negociados frecuentemente proyectos durante diferentes etapas de desarrollo del producto.

Parte del valor de esos activos intangibles, de las investigaciones y del desarrollo de los proyectos se reciben a través de pagos previos a que el producto investigado esté en la fase comercial, estos son llamados pagos pre-comerciales; la otra parte del valor es recibida durante la fase comercial como regalías sobre las ventas.

Los resultados del VAN y rVAN demostraron que el proyecto es factible para su comercialización en los mercados de China y los Estados Unidos; además, cuenta con protección de la propiedad intelectual. Ambas son condiciones que permiten establecer una estrategia de negocio, con el fin de obtener un pago proveniente de un socio determinado, a cambio del otorgamiento de derechos exclusivos para el permiso del uso de la licencia, así como la comercialización y distribución del producto en los territorios estudiados.

Para ello se sugiere seguir el modelo de Acuerdos por licencia, representación y distribución de un producto final novel por ser el que más se adapta a las condiciones del proyecto y a las necesidades de la empresa. La tecnología pudiera ser licenciada en su totalidad o en algunas etapas. La transacción de la transferencia tecnológica puede ser un complemento de la negociación, y pueden ser incluidos paquetes tecnológicos y asistencia técnica.

Por otra parte, la concesión de derechos comerciales u operacionales podrán estar asociados a la concesión de pagos pre-comerciales y/o post comerciales de acuerdo a lo que se logre concretar durante la negociación con las contrapartes que se interesen en el proyecto. Los pagos pre-comerciales pueden no ocupar el rol fundamental durante la negociación y como alternativa se puede negociar con la contraparte la inversión para la ejecución a su propio costo de los estudios clínicos que se requieran hacer según la demanda de la autoridad reguladora. Constituye así el pago por regalías como un porcentaje de las ventas netas del producto durante la etapa comercial, un elemento fundamental para garantizar los ingresos asociados a la negociación del proyecto.

Conclusiones

La negociación de activos intangibles, como resultado del valor agregado de la I+D de potenciales productos noveles de los que se posea la propiedad intelectual constituyen una fuente valiosa de financiamiento para el sector biofarmacéutico cubano, en un actual contexto en el que la innovación abierta cobra más importancia soportadas en estrategias de calidad e impactos en enfermedades de una alta incidencia en mercados competitivos.

Los resultados del desarrollo clínico y la investigación de mercado realizada permiten demostrar que el proyecto propuesto puede estar dirigido igualmente hacia mercados desarrollados como en vías de desarrollo atendiendo a la alta incidencia de la enfermedad y la novedad del tratamiento en la indicación de infarto cerebral.

La determinación del valor actual neto y el valor ajustado a riesgo muestran que es factible la propuesta de un negocio para los dos territorios de mayor importancia económica en la actualidad: China y Estados Unidos.

La estrategia de negocio prospectiva basada en el otorgamiento de los derechos exclusivos para el uso de la propiedad intelectual y el otorgamiento de los derechos de comercialización y distribución a partir de la negociación de pagos pre-comerciales y post – comerciales, pueden constituir una fuente de ingresos a corto, mediano y largo plazos para la industria Biofarmacéutica cubana. Lo cual, también permitirá el avance y posicionamiento de proyectos novedosos en las economías más importantes del mundo actual.

Referencias bibliográficas

1. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howar Vj, Rthwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2017; 12:13-32 [Consultado 5 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794138>
2. Gil de CR, Gil-Nunez AC. Risk factors for ischemic stroke. I. Conventional risk factors. *Rev Neurol* 2000 Aug 16; 31(4):314-23 [Consultado 10 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008287>
3. Kim AS, Johnston SC. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. *Stroke* 2013 Jun; 44(6 Suppl 1): S123-S125. [Consultado 8 diciembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23709707>
4. Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in Young adults: More epidemiological evidence, more questions to be answered. *Journal of the American Heart Association* 2016,5: e003661. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003661> [Consultado 8 diciembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4889213/>
5. MINSAP Anuario estadístico de salud 2017. Dirección de registros médicos y estadísticos de salud. 2018. [Consultado 5 julio 2019] Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017>
6. Martínez NS, Machado JM, Pérez H, Coro RM, Berlanga JA, Salgueiro SR, Illera GG, Alba JS, Del Barco DG. Global brain ischemia in Mongolian gerbils: assessing the level of anastomosis in the cerebral circle of Willis. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012;72(4):377-84. [Consultado 5 julio 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377268>
7. Del Barco DG, Montero E, Coro RM, Brown E, Suarezza J, Lopez L, Subirós N, Berlanga J. Coadministration of epidermal growth factor and growth hormone releasing peptide-6 improves clinical recovery in experimental autoimmune encephalitis. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;29(4):243-52. doi: 10.3233/RNN-2011-0595. [Consultado 5 octubre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697595>

EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA: UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO

8. Subirós NI, Pérez H, Aldana L, Gibson CL, Borgnakke WS, García D. Neuroprotective effect of epidermal growth factor plus growth hormone-releasing peptide-6 resembles hypothermia in experimental stroke. *Neurological Research*. 2016 Nov;38(11):950-958. Epub 2016 Sep 26. DOI:10.1080/01616412.2016.1235249 [Consultado 5 octubre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665924>
9. Del Barco G, Martínez NS, Coro RM, Machado JM, Alba JS, Salgueiro SR, Acosta JB. Epidermal growth factor and growth hormone-releasing peptide-6: combined therapeutic approach in experimental stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2013;31(2):213-23. doi: 10.3233/RNN-120262. [Consultado 1 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314006>
10. Chesbrough H.W. The Era of Open Innovation. *MIT Sloan Management Review*. Cambridge. Magazine: Spring. 2003;44(3):35–41. [consultado 1 noviembre de 2019]. Disponible en: <http://sloanreview.mit.edu/article/the-era-of-open-innovation/>
11. Rasmussen B. Trends in Biopharmaceutical Alliances for the Key Business Models. Working Paper No. 37. Pharmaceutical Industry Project. Working Paper Series. Centre for Strategic Economic Studies Victoria University of Technology. December 2007 [Consultado 5 noviembre 2019] Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/228404329 Trends in Biopharmaceutical Alliances the Key Business Models](https://www.researchgate.net/publication/228404329_Trends_in_Biopharmaceutical_Alliances_the_Key_Business_Models)
12. Delgado M. Enfoque para la gestión de la I+D+i en la Industria Biofarmacéutica cubana. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*. [Internet]. 2017; 28(3). [Consultado 5 noviembre 2019] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ics/v28n3/rci02317.pdf>
13. Insoo D, Kim E. Factors Affecting the Outbound Open Innovation Strategies in Pharmaceutical Industry: Focus on Out-Licensing Deal. *J. Open Innov. Technol. Mark. Complex*. 2019, 5, 73; doi:10.3390/joitmc5040073. [Consultado 26 noviembre 2019] Disponible en: <http://www.mdpi.com/journal/joitmc>
14. Radio Habana Cuba. [Internet]. La Habana: Radiohc;1 julio 2019 [Consultado 5 noviembre 2019] Celebra Centro cubano de Ingeniería Genética y Biotecnología 33 años de fundado. [aprox.1pantalla]. Disponible en: <http://www.radiohc.cu/noticias/ciencias/194813-celebra-centro-cubano-de-ingenieria-genetica-y-biotecnologia-33-anos-de-fundado>
15. Elias CU. Commercialization Strategies of Research Providers and their Realization in the Negotiation Process – An Exploratory Analysis. [Master's Thesis]. Supervisor: Kloyer M. Aarhus: School of Business and Social Science Aarhus University, Innovation Management Department of Marketing and Statistics; May 2011:72 pages. [Consultado 5 octubre 2019] Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/645e/4694c6eee9c37f9d69295c2f123518bd957a.pdf>
16. Ocean Tomo 300® Patent Index. Intangible Asset Market Value Study. 2019. [Consultado 10 diciembre 2019] Disponible en: <https://www.oceantomo.com/intangible-asset-market-value-study/>
17. Conover TL, Liu X, Poli PM. The Value Relevance of Key Accounting Information for Biotech Firms at the IPO: A Test of Assets, Cumulative R&D Expenses, and Cumulative Losses. p. 9. [Consultado 3 noviembre 2019] Disponible en: <http://www.jgbm.org/page/27%20Patricia%20M.%20Poli%20.pdf>
18. Lemmetyinen J. Commercialization of Biopharmaceuticals. [Master's Thesis]. Supervisor: Gabrielsson M. Helsinki: Lappeenranta University of Technology Department, Department of Business Administration; 2001:100 pages. [Consultado 5 diciembre 2019] Disponible en: <https://lutpub.lut.fi/bitstream/handle/10024/34360/nbnfi-fe20011145.PDF?sequence=1>
19. Zaharoff HG. Setting Values and Royalty Rates for Medical and Life Sciences Businesses. June 18; 2012. A version of this article appeared in *The Journal of Biolaw and Business*, Vol. 7, No. 4, 2004 [Consultado 10 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.morse.law/news/setting-values-and-royalty-rates>
20. Espinosa MM, Lage A, Delgado M. Evolución de la gestión organizacional en un centro cubano de la biotecnología. *Ingeniería Industrial*. septiembre-diciembre 2017; XXXVIII(3): 311-322.

EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA: UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO

- [Consultado 10 noviembre 2019] Disponible en: <http://rii.cujae.edu.cu/index.php/revistaind/article/view/794/810>
21. Delgado M, Lage A, Ojito E, Espinosa M, Arias MA. Visión de la innovación en un centro cubano de la biotecnología aplicada a la salud. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2020;46(1):e1941. [Consultado 15 enero 2020] Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1941>
 22. Molloy P. Value creation and investor performance of the Australian drug development biotech sector. [Doctor's Thesis]. Supervisors: Johnson L and Gilding M. Melbourne: Faculty of Business and Law Swinburne University of Technology; 2019 [Consultado 20 diciembre 2019] Disponible en: https://researchbank.swinburne.edu.au/file/0a7ee27f-bef3-4a7c-b32d-87e2c3df372f/1/peter_molloy_thesis.pdf
 23. Blanco E. Role of Business Models in Funding the Biotech Industry: Global Trends and Challenges for Cuban Biotechnology. *MEDICC Review*, January 2020, Vol 22, No 1. 2019 [Consultado 10 diciembre 2019] Disponible en: <https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2020/02/MR-January2020-Blanco-Role-of-business.pdf>
 24. Shuaib A, Hussain MS. The past and future of neuroprotection in cerebral ischaemic stroke. *EurNeurol* 2008;59(1-2):4-14. [Consultado 1 diciembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917451>
 25. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de registros médicos y estadísticas de salud. 2009; p. 243 [Consultado 1 diciembre 2019] Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2013/05/anuario-2009e3.pdf>
 26. Green AR. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br J Pharmacol* 2008 Mar;153 Suppl 1:S325-S338. [Consultado 5 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18059324>
 27. Siren AL, Ehrenreich H. Erythropoietin—a novel concept for neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Aug;251(4): 179-84. [Consultado 5 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697582>
 28. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008 Sep;55 (3): 363-89. [Consultado 10 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631228/>
 29. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 2009 Mar;40(3 Suppl):S111-S114. [Consultado 10 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697575/>
 30. Kolchinsky Peter. *The Entrepreneur's Guide to a Biotech Startup*, 4th edn. Report Evelexa; 2004 [Consultado 20 noviembre 2019] Disponible en: https://www.ctsi.ucla.edu/researcher-resources/files/view/docs/EGBS4_Kolchinsky.pdf
 31. Spasic O. Introduction to the Basic IP Valuation issues. National workshop on innovation promotion and technology transfer. WIPO, Ankara, December 19 and Istanbul 21; 2012. [Consultado 20 noviembre 2019] Disponible en: <https://slideplayer.com/slide/5795234/>
 32. Stewart J. *Biotechnology valuations for the 21st Century*. Policy Brief Milken Institute, California, April 2002; Number 27. [Consultado 20 noviembre 2019] Disponible en: <https://assets1c.milkeninstitute.org/assets/Publication/ResearchReport/PDF/biotechPB.pdf>
 33. DiMasi JA1, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*. 2003 Mar;22(2):151-85. [Consultado 10 noviembre 2019] DOI: 10.1016/S0167-6296(02)00126-1 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606142>
 34. Delgado M. La calidad y la innovación tecnología en la biotecnología aplicada a la salud. Dirección y organización: *Revista de dirección, organización y administración de empresas*, Madrid, 1998; Número 19: 125-132. [Consultado 15 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.revistadyo.com/index.php/dyo/article/view/332/332>

**EVALUACIÓN DE ACTIVOS INTANGIBLES EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA CUBANA:
UN PROYECTO DE NEUROPROTECCIÓN COMO CASO DE ESTUDIO**

35. Delgado M. Tendencias en los sistemas de gestión de calidad en la I+D Biofarmacéutica. *Biología Aplicada*. 1998; 15: 111-116. [Consultado 15 noviembre 2019] Disponible en: <http://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/1998/15/2/111-116.pdf>
36. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials Journal*. 2016 Apr;13(2):117-26. doi: 10.1177/1740774515625964. Epub 2016 Feb 8. [Consultado 10 noviembre 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908540>