Prima edizione 2022 Padova University Press

Titolo originale *Economia e business delle biotecnologie da rDNA a NGS*

© 2022 Padova University Press
Università degli Studi di Padova
via 8 Febbraio 2, Padova
www.padovauniversitypress.it

Progetto grafico: Padova University Press
Impaginazione: Oltrepagina, Verona

ISBN 978-88-6938-287-1

Stampato per conto della casa editrice dell'Università di Padova –
Padova University Press

Economia e business delle biotecnologie da rDNA a NGS

a cura di Luca Iseppi e Franco Rosa

PADOVA UP

Indice

Presentazione 9

Prefazione 11

Capitolo I. Introduzione alla economia delle biotecnologie 15
1.1 Tre paradigmi delle biotecnologie: scienza, economia e business 15
1.2 Le origini della industria biotech 46
1.3 L'impresa biotech 51
1.4 La conversione della conoscenza scientifica in valore economico: ricerca, tecnologia e business 59
1.5 Impresa biotech e progresso biotecnologico 61
1.6 Innovazioni delle imprese biotech 62
1.7 Tre elementi caratteristici dello sviluppo biotech 68
1.8 Regolazione giuridica ed etica del settore biotech 73
1.9 L'impresa biotech nel nuovo contesto di ricerca e trasferimento di conoscenza 74
1.10 Paradigmi economici dell'era post-genomica 77
1.11 La rilevanza del Progetto Genoma (HGP) nello sviluppo biotech 78
1.12 Implicazioni economiche del progetto Genoma Umano (HGP) 80
1.13 Bioinformatica, scienze omiche e ricadute economiche 81
1.14 Le bio-banche: supporto della innovazione biotech 87

Capitolo II. L'Industria biotech: scenario 105
2.1 Nascita della industria biotech 105
2.2 Sviluppo scientifico e biotecnologico 113
2.3 La scalabilità dei processi produttivi 116
2.4 La catena del valore 118
2.5 Sei elementi caratterizzanti il settore biotech 119
2.6 Sviluppo lineare, evolutivo: effetti di spinte tecnologiche e traino della domanda 124
2.7 Innovazione biotech ed applicazioni 124
2.8 Natura multi-disciplinare della innovazione biotech e rapidità di adozione 126
2.9 Prodotti realizzati con le biotecnologie 128
2.10 Modello evolutivo 129
2.11 Innovazioni bioinformatiche 135
2.12 Bioeconomia: definizione ed applicazioni 137
2.13 Innovazione aperta ed organizzazione d'impresa 144

Capitolo III. Classificazione delle imprese biotech 153
3.1 Evoluzione dell'industria manifatturiera 153
3.2 Quattro criteri di classificazione delle Imprese biotech 157
3.3 Risultati dell'inchiesta sull'analisi per settori 162

Capitolo IV. Innovazione e progresso tecnologico 191
4.1 Analisi del progresso biotech 192
4.3 Il comportamento dell'impresa biotech 199
4.4 Peculiari caratteristiche dell'Impresa biotech 200
4.5 Dicotomia e complementarità fra piccole e grandi imprese biotech 202
4.6. Reti di collaborazione e NEIO (Nuova economia industriale) 204
4.7 Le ragioni che giustificano le alleanze 205
4.8 Joint venture 208
4.9 Alleanze strategiche e collaborazioni cooperative 209
4.10 Collaborazioni fra grandi gruppi farmaceutici (GGF) e piccole imprese DBF 211
4.11 Il paradigma delle "risorse e competenze" RCV 212
4.12 Ricadute della RBV 213
4.13 Paradigma della Conoscenza (KBV) e ricadute per l'industria biotech 217
4.14 Forme di conoscenza esplicita e tacita 222
4.15 Conoscenza e innovazione 223
4.16 Evidenze empiriche sugli approcci RBV e KBV 226
4.17 Mutamenti organizzativi indotti dalla KBV 229
4.18 ll caso Monsanto 232

Capitolo V. Economia industriale biotech ed evidenze empiriche 241
5.1 Introduzione alla economia industriale (Industrial Organization in USA) 241
5.2 Sviluppi della economia industriale 245
5.3 Sviluppo della industria biotech 253
5.4 Misure empiriche di concentrazione e margine prezzo-costo 259
5.5 Misure relative di concentrazione 262
5.6 Indagine empirica: considerazioni generali 264
5.7 Indagine empirica del settore biotech 269
5.8 Misura di produttività: un approccio econometrico 275
5.9 Produttività regionale 277
5.10 Misura della concentrazione regionale e redditività 294
5.11 Il rapporto fra struttura e profittabilità: un'analisi econometrica 297
5.12 Stima del modello econometrico per l'industria biotech italiana 299
5.13 Analogie fra sviluppi biotech regionali 301
5.14 Considerazioni di sintesi 303
5.15 Competenze e vantaggio competitivo 308
5.16 Bio-banche per lo sviluppo dei processi di crescita dell'impresa 309

Capitolo VI. Teorie organizzative dell'impresa biotech 317
6.1 Introduzione 317
6.2 La conoscenza: bene pubblico o bene privato 321
6.3 Impresa come struttura di governo: costi di transazione 323
6.4 Mercati imperfetti 326
6.5 Cause di fallimento di mercato 332
6.6 Mercati imperfetti e giochi opportunistici 335
6.7 Asimmetrie informative conoscenza, apprendimento 337
6.8 Costi di transazione e mercati imperfetti 341
6.9 Costi di transazione ed organizzazione gerarchica 343
6.10 Il settore biotech: regolazione dei rapporti di scambio 345
6.11 Network, mercati e reti sociali 350
6.12 Organizzazione gerarchica e integrazione verticale in ambito biotech 351

6.13 Le caratteristiche della industria farmaceutica: processi di integrazione 353
6.14 Modellizzazione della rete 358
6.15 Competenze organizzative 360
6.16 Relazione tra competenze/capacità organizzative e struttura di governo 366
6.17 Analisi empirica: costi di transazione e modello di organizzazione gerarchica 368
6.18. Descrizione delle otto ipotesi del modello SEM (structural equation model) 370
6.19 Ricerca della organizzazione gerarchica ottimale con approccio SEM 374

Capitolo VII. Innovazione biotech: analisi e strumenti 391
7.1 Reti e Network per l'innovazione ed il business 391
7.2 Classificazione delle imprese biotech DBF 396
7.3 Fatturato della industria biotech 398
7.4 Modelli cooperativi d'impresa 399
7.5 Descrizione sintetica dei principali gruppi farmaceutici mondiali 407
7.6 Caso di studio 1: Partnership fra Novartis e MorphoSys 410
7.7 Modelli relazionali d'impresa 413
7.8 Reti e organizzazione d'impresa 415
7.9 Reti d'impresa e sistemi locali di produzione 419
7.10 Specializzazione e regionalizzazione dello sviluppo biotech: hub e cluster 423
7.11 Forme di cooperazione informale: poli 427
7.12 Strutture di supporto alla crescita: cluster, parchi, bio-incubatori 428
7.13 Vantaggi della localizzazione delle imprese "science based" 438
7.14 Impresa biotech: innovazione e business 440
7.15 Valutazione della convenienza all'investimento 448
7.16 Introduzione ai modelli di business 454
7.17 Approccio non lineari alla catena del valore 459

Capitolo VIII. Modelli di business (MB) 475
8.1 Introduzione 475
8.2 Descrizione delle strategie di business 479
8.3 Tre criteri per indirizzare la scelta del MB 495
8.4 Le strategie di business dei grandi gruppi farmaceutiche (GGF) 498
8.5 Sviluppo del mercato della conoscenza 499
8.6 Specializzazione dei modelli di business 500
8.7 Genesi dei modelli di business 501
8.8 Il Business Model Canvass (BMC) di Osterwalder: schema a nove blocchi 504
8.9 Evoluzione dei modelli di business 519
8.10 Descrizione del modello di business di Abell 523
8.11 Modelli di business delle imprese biotech in Italia 527
8.12 Caso di studio: potenzialità di business dell'olio girasole nutraceutico secondo il modello Abell 530
8.13 Studio del Metabolismo di LA e ALA e ruolo degli eicosanoidi sulla salute 536
8.14 Caso 2 – Progetto farmaco 541
8.15 MB – Sviluppo di piattaforme tecnologiche per produzione di nuovi farmaci 545
8.16 La filiera (pipeline) farmaco 548
8.17 Costo di produzione di un nuovo farmaco 556
8.18 Caso 1: Il business farmaceutico del Sofosbuvir per la cura dell'epatite C 559
8.19 Scenario delle Innovazioni biotech Italia 570
8.20 Piattaforme biotech 575
8.21 Genomica e progressi diagnostici 579

8.22 Imprese ed innovazione biotech pharma 581
8.23 Implicazioni per le future dinamiche del settore biotech 583

Capitolo IX. Progresso biotech ed economie di scala 593
9.1 Introduzione 593
9.2 Conoscenza e progresso biotech 605
9.3 Il quadro delle innovazioni biotech 611
9.4 Economia della sperimentazione: gli effetti di scala 616
9.5 Bioinformatica e banche dati 619
9.6 Nuove frontiere di sviluppo biotech: big data e intelligenza artificiale 620
9.7 I costi della sperimentazione 622
9.8 Nuovi target: dall'analisi del singolo gene alla sperimentazione in silico 623
9.9 Tecnologie bio-informatiche 625
9.10 Sperimentazione in silico 627
9.11 Genomica, bioinformatica ed economia in agricoltura 628
9.12 Il supporto della bioinformatica alla ricerca genomica: banche dati e programmi 630
9.13 NGS - Sequenziamento di 3ª generazione del genoma di colture vegetali 630
9.14 Oltre i geni: fattori CIS nella espressione genica nelle colture vegetali 631
9.15 Machine learning (ML) 632
9.16 Modifica del genoma delle colture con tecniche CRISP e bioinformatica 633
9.17 Sintesi del progresso tecnico-scientifico biotech 635

Presentazione

Quello biotecnologico, più che un preciso settore economico, è un orizzonte di ricerca dove molte discipline si incontrano. Per comprendere il funzionamento degli organismi viventi e tradurli in prodotti utili all'uomo è necessario portare a convergenza una varietà di saperi: dalla biologia alla fisica, dalla chimica alla matematica. Il miglioramento della qualità della vita, la generazione di raccolti più abbondanti, l'utilizzo di biocarburanti per ridurre l'inquinamento: queste sono solo alcune delle sfide che le moderne biotecnologie si pongono. Con applicazioni nei settori più vari: medico e farmaceutico, alimentare e agricolo, ambientale ed energetico.

È un orizzonte i cui limiti si perdono nella storia. Se le biotecnologie si caratterizzano per il fatto di utilizzare ingredienti naturali e fabbriche viventi come piante o cellule, l'uomo le pratica da quando è diventato agricoltore ed allevatore. Un orizzonte antico, dunque, ma che si è trasformato radicalmente. Le prime grandi discontinuità si registrano due secoli fa, con la scoperta dei microrganismi, la genetica di Mendel e gli studi su fermentazione e processi microbici. È esploso a partire dagli anni '50, con l'identificazione della struttura del DNA, la sintesi dell'insulina, lo sviluppo dei primi vaccini di derivazione biotecnologica, il completamento della sequenza del genoma umano. Continua oggi a cambiare velocemente: i Big Data, le modellizzazioni 3D, le applicazioni mobili e la robotica disegnano traiettorie fino a poco tempo fa del tutto inedite. Qui, molto più che altrove, l'innovazione deve essere open.

È un orizzonte in forte espansione, non solo per la base interdisciplinare sempre più ampia. Popolato da una miriade di piccole e medie aziende accanto a realtà gigantesche, è uno spazio dai confini indistinti ma estremamente dinamico. Una terra ad alta intensità di conoscenza perché basata su capitale intellettuale e altri fondamentali asset come il network di relazioni, i marchi, i brevetti ecc. Per renderla feconda c'è bisogno di professionisti altamente qualificati, istituti di istruzione superiore affidabili, infrastrutture adeguate di ricerca e sviluppo, partnership, processi efficaci di trasferimento della conoscenza, procedure normative capaci di difendere la proprietà intellettuale, assicurare elevati standard di qualità e offrire prospettive di ritorno degli investimenti.

In definitiva, è un orizzonte ad alta complessità, per l'impatto che le sue applicazioni hanno o potranno avere sull'uomo e per l'equilibrio sofisticato che

le sue molteplici componenti richiedono. Senza dimenticare le questioni etiche che la ricerca in questo ambito spesso solleva.

In questo libro gli Autori scrutano questo vasto orizzonte e ne dipingono un quadro ad ampio spettro: articolazioni industriali e modalità di generazione del valore, strategie e dinamiche di mercato; processi e percorsi di innovazione, modelli organizzativi e di business. Accanto ad una visione di insieme, il libro contiene molti interessanti approfondimenti e una varietà di casi esplicativi.

Una lettura impegnativa, per la ricchezza di contenuti e l'oggettiva complessità dei temi qui affrontati. Ma una lettura che può offrire, al lettore curioso come al policy maker, preziose coordinate per orientarsi in un contesto così importante, così affascinante e in così rapida evoluzione.

Alberto Felice De Toni
Presidente della Fondazione CRUI (Conferenza dei Rettori delle Università Italiane) e Direttore Scientifico di CUOA Business School

Prefazione

Nelle prossime decadi l'umanità dovrà affrontare quattro sfide di crescente intensità:

A. come nutrire nove miliardi di persone entro il 2050;
B. come riciclare l'enorme massa di rifiuti prodotti dall'umanità;
C. come provvedere alla domanda crescente di energia;
D. come migliorare la qualità della vita delle persone anche in relazione ad un'aspettativa di vita che sta progressivamente aumentando: invecchiare sani ed attivi;
E. come affrontare le nuove Pandemie.

L'uso dei sistemi biologici, ed in particolare della conoscenza di questi, per migliorare il benessere umano (le Biotecnologie) hanno sempre caratterizzato ed accompagnato l'evoluzione dell'uomo sulla Terra; pensiamo solo all'uso che gli Egizi già facevano del lievito per la produzione della prima 'birra' artigianale. Nel corso dei secoli, l'implementazione biotecnologica ha seguito più o meno uno sviluppo di tipo lineare. Con la scoperta, nel 1953, della struttura del DNA e con il miglioramento tecnologico in ambito analitico, le conoscenze dei sistemi biologici si sono, invece, accumulate in maniera esponenziale ed oggi viviamo il secolo che verrà etichettato come secolo delle Biotecnologie, nel senso più ampio del termine. Le Biotecnologie hanno il potenziale di affrontare e risolvere molte sfide sia a livello industriale che nel campo sanitario. I nuovi farmaci "biologici", le biotecnologie agrarie ed i progressi della medicina rigenerativa, dell'oncologia molecolare, della neurobiologia, delle basi molecolari dell'invecchiamento hanno contribuito a migliorare sensibilmente il nostro benessere e la qualità della vita.

Le Biotecnologie svolgono un ruolo centrale nel raggiungimento degli obiettivi europei nelle aree: ambientale, economica e sociale, incluso lo sviluppo di risposte efficaci ed innovative alle esigenze di salute della popolazione, l'implementazione dell'uso delle risorse energetiche rinnovabili, il miglioramento dei processi produttivi eco- sostenibili come pure la creazione di nuovi mercati non alimentari per la produzione agricola. La crescita dell'industria farmaceutica e agraria, come pure la ricerca in campo sanitario, richiede il costante apporto di conoscenze e competenze di personale altamente qualificato con elevato livello di professionalizzazione di tipo pratico e la propensione al 'problem solving'. Siamo pronti ad affrontare questa nuova sfida culturale, nel senso di riuscire a

trasmetterla, insegnarla ed implementarla attraverso la Scuola e l'Università? L'ambito culturale, in continuo divenire, che caratterizza le Biotecnologie, dal punto di vista didattico-formativo, ha come obiettivo quello di formare una figura professionale in grado di: i) contribuire alla produzione di beni e servizi biotecnologici negli ambiti Industriale-Farmaceutico-Diagnostico, Salute dell'uomo e degli animali, Sicurezza degli alimenti, Ambiente, Agricoltura, nel quadro delle normative vigenti italiane e comunitarie ; ii) di eseguire criticamente protocolli sperimentali, secondo un rigoroso codice di deontologia professionale, basati su metodiche biomolecolari e cellulari, biochimiche, microbiologiche, di genomica e proteomica, bio-computazionali; iii) di maturare una mentalità orientata al problem solving ed al lavoro di gruppo, affrontando anche aspetti di regolamentazione, responsabilità e bioetica, economici e di gestione aziendale, di comunicazione e percezione pubblica dei prodotti di imprese biotecnologiche. Quali strategie didattica adottare? È necessaria sia la presenza di una forte componente di discipline di base, in particolare quelle in grado di fornire sia conoscenze teoriche che competenze pratiche e metodologiche impiegate nei diversi ambiti multidisciplinari, ma anche una formazione di tipo ecocomico-imprenditoriale che consenta di trasferire le conoscenze acquisite in opportunità lavorative. Uno studente così formato avrà acquisito anche un'elevata flessibilità nella risoluzione progettuale rivolta alla pianificazione ed allo sviluppo di problematiche di carattere biotecnologico e potrà contribuire all'implementazione tecnologica della conoscenza. Queste sono le sfide culturali che il XXI secolo ci propone e che vanno affrontate con uno spirito costruttivo di grande apertura mentale ed in un quadro di cambiamenti repentini delle esigenze produttive e di mercato, come anche la recente esperienza della Pandemia di SARS-COV2 ci hanno insegnato. Si tratta di una sfida che potremo affrontare grazie alle esperienziali conoscenze accumulate dopo la scoperta della struttura del DNA che, difficilmente settanta anni fa si poteva solo sognare di affrontare oggi. È un'opportunità straordinaria che consentirà di definire questo secolo l'era delle Biotecnologie, in cui le conoscenze descrittive stanno diventando conoscenze applicate alle esigenze della vita quotidiana e nuove opportunità di lavoro.

In questa riedizione del testo, l'autore si è concentrato sui concetti di scienza, innovazione, industria, economia e business in un'ottica moderna di formazione del biotecnologo. Il concetto di conoscenza per l'innovazione è l'elemento centrale dell'impianto formativo: dalla innovazione scientifica (biotech come science based), concepita come bene pubblico fruibile da tutti e quindi divulgato, a costo pressoché nullo, dagli enti formativi finanziati dallo stato, si passa al concetto di innovazione biotecnologica a conoscenza implicita elaborata dalle imprese ed incorporata nei beni oggetto di scambio, protetta da brevetti; in tal modo contribuendo a generare il valore economico delle attività produttive biotech. Il concetto di industria e le attività di business che ruotano attorno ad essa

diversificano gli obiettivi formativi delle biotecnologie da quelli delle scienze della vita e della biologia.

Pensare ad un corso di biotecnologie in cui si enfatizza esclusivamente un profilo professionale focalizzato sulla competenza scientifica, sulle attività di ricerca, sull'attitudine a svolgere attività di laboratorio, risulta in un'impostazione estremamente riduttiva sotto il profilo professionale ed anche obsoleta per l'ambiente in cui oggi si sviluppa la moderna industria biotecnologica che non è solo scienza, laboratorio, Sanità ma spazia in un ambito vasto di attività industriali. Queste richiedono di affrontare con concretezza e competenza problemi che spaziano dalla sanità all'industria delle vernici, alla energia rinnovabile, alle risorse marine, alla gestione delle pandemie.

In questa prospettiva, quindi si evidenzia la competenza del biotecnologo nel suo interfacciarsi con l'Accademia, da una parte, e con il mondo reale dall'altra per contribuire a costruire il futuro alternativo all'energia fossile, alla energia intelligente e rinnovabile, promuovendo il benessere delle persone, della sostenibilità ambientale.

Il business pertanto è la logica conseguenza delle opportunità che offre questo ambiente professionale innovativo e questo Testo, illustra magistralmente questo pensiero attraverso numerosi esempi pratici.

Gianluca Tell
Già Coordinatore del Corso di Laurea in
Biotecnologie dell'Università di Udine

Capitolo I
Introduzione alla economia delle biotecnologie

Sommario. Questo capitolo introduce allo studio della economia delle biotecnologie un settore in rapida trasformazione, di crescente interesse scientifico con rilevanti ricadute di natura economica. Nella prima fase dello sviluppo biotech moderno a partire dagli anni 70 le imprese sono state create da scienziati che hanno sviluppato attività imprenditoriali impiegando le nuove tecnologie "general purpose" del DNA ricombinante(rDNA). Successivamente si è evidenziata la necessità di migliorare la performance economico-finanziaria delle imprese biotech sviluppando gli strumenti per rispondere alla domanda dei nascenti mercati biotech. Pertanto lo studio dell'economia biotech inizia con la discussione di tre paradigmi: i) il paradigma della scienza su cui si fonda l'innovazione incorporata nelle nuove biotecnologie; ii) il paradigma dell'economia che propone gli strumenti per trasformare le conoscenze scientifiche in attività d'impresa finalizzate alla creazione di prodotti e servizi utili; iii) il paradigma del business per valorizzare le attività d'impresa attraverso strategie commerciali.

1.1 Tre paradigmi delle biotecnologie: scienza, economia e business

Questi tre paradigmi vengono discussi per chiarire il significato della economia per biotecnologie[1] intesa come insieme di conoscenze, paradigmi, teorie che spiegano il legame fra scienza economia e business e le ricadute per i vari soggetti economici: imprese private, istituzioni pubbliche, consumatori e società in genere. La economia, in questo contesto, tiene conto della contrapposizione fra i sostenitori di un approccio etico-sociale secondo il quale la scienza, le relative scoperte ed applicazioni rappresentano un bene pubblico liberamente fruibile dalla comunità il cui fine è istruire, educare, informare, migliorare il benessere sociale (Tallachimi et al., 2004). Il bene pubblico per essere fruibile, deve possedere caratteristiche di non rivalità e non escludibilità; la prima condizione suggerisce che l'uso di un bene da parte di un individuo non incide sul godimento da parte di terzi, la seconda rappresenta l'impossibilità di estromettere alti soggetti dal consumo di questo bene. La letteratura economica suggerisce che i beni pubblici sono responsabili del fallimento del mercato, inteso come meccanismo regolatore degli scambi in base al prezzo determinato dall'incrocio fra domanda e offerta dei beni prodotti. Dato che i beni pubblici sono liberamente disponibili

[1] Il termine, coniato nel 1854 dal filosofo scozzese James Frederick Ferrier, attiene alla validità del metodo scientifico nello studio dei fenomeni naturali. Vedi anche di Salvi, M., Epistemologia, biologie e bioetica: evoluzione molecolare e biotecnologie, in: http/www.methodologia.it/l1402/psi/meth142i.pdf.

a costo nullo poiché sostenuto dalle istituzioni pubbliche, esercitano una concorrenza non sostenibile nei confronti dei beni privati prodotti dalle imprese che implicano un costo di produzione sostenuto da soggetti privati che affrontano il rischio d'impresa nella speranza di ottenere un profitto congruo con l'entità del rischio. I beni pubblici sono disponibili a costo nullo o quasi perché creati da istituzioni il cui fine è di migliorare il benessere della collettività: un esempio è offerto dal settore della salute che fornisce servizi sanitari, assistenza agli anziani invalidi, persone a basso reddito e fornitura di medicinali a costi ridotti perché sostenuti dalla collettività. In assenza di incentivi alla produzione da parte dello stato, questi beni verrebbero realizzati dalle imprese private secondo modalità dettate dal profitto. In assenza di vincoli di scambio o istituzionali, ogni persona può disporre integralmente (non rivalità) e senza impedimenti (non escludibilità) di questi beni pubblici e se ne appropria liberamente anziché dedicare tempo e risorse private per produrli (comportamento free rider). Se tutti adottassero una simile strategia, nessun soggetto privato avrebbe l'incentivo ad effettuare attività prive di profitto. Le attività sperimentali sono altamente rischiose, richiedono elevati investimenti, tempi lunghi e ripetuti esperimenti "trial and error" prima di giungere ad un risultato utile.

La tesi opposta viene espressa da coloro che sostengono un approccio privatistico all'uso di beni di utilità collettiva secondo il quale anche i prodotti scientifici frutto della ricerca sono beni privati appropriabili da chi realizza l'invenzione suscettibili di sviluppare un business. La ricerca e la messa a punto di nuove scoperte scientifiche in campo biotecnologico sono frutto del talento e dell'impegno individuale o di squadra di ricercatori e la ricerca scientifica attrae finanziatori solo se è in grado di produrre un valore aggiunto commisurato agli elevati costi degli investimenti in impianti ed attrezzature ed allo sforzo dei ricercatori. Evidenze sono la scoperta di farmaci con rilevanti ricadute sociali (es. i farmaci per la cura dell'epatite C che hanno creato dopo anni di ricerche rilevanti profitti. Emblematico è il caso molto attuale dei vaccini usati per la terapia anti COVID 19: lo scontro fra l'interesse privato dell'industria produttrice di vaccino che intende realizzare profitti dalla scoperta e l'interesse pubblico della salvaguardia della salute di intere popolazioni a livello mondiale ha suscitato il problema se sia moralmente accettabile che il bisogno della salute non possa venir soddisfatto da una offerta adeguata di vaccino a causa del diritto di proprietà sulla scoperta tutelato dal brevetto. Da qui nasce la richiesta di intere nazioni di rilasciare la protezione brevettuale a favore delle popolazioni più bisognose. Il valore del farmaco viene così calcolato non solo sui costi espliciti sostenuti nel lungo periodo di elaborazione ma sulla monetizzazione dei benefici sociali quantificati dal valore presunto del recupero alla vita attiva di persone ammalate croniche, dalla ripresa dell'attività economica, dal risparmio delle spese ospedaliere di

ricovero dei pazienti, dall'aumento del prodotto interno lordo.[2] Un secondo esempio è l'uso delle biotecnologie fondate su progressi scientifici recenti per prevenire e curare patologie nuove determinate dalla resistenza ad antibiotici o da nuovi micro-organismi responsabili delle nuove pandemie apparse di recente con conseguenze drammatiche sui modelli di sviluppo economico. A supporto della tesi speculativa ci sono numerose ricerche che dimostrano come la eccellenza dei ricercatori italiani in questo campo non riesca spesso a tradursi in un risultato economico che si possa quantificare nella creazione di nuovi posti di lavoro, contributo sostanzioso all'incremento del Pil, accumulo di risorse finanziarie ed altro per la mancanza di una strategia di catena del valore adeguatamente finanziata da interventi pubblici. Ciò determina la riluttanza dei detentori di venture capital ad investire in rischi d'impresa eccessivamente elevati per intoppi burocratici mente gli investimenti nel settore biotech sono in crescita nel mondo e generano elevati profitti. Si stima che nel 2018 sulle risorse investite in Europa nel biotech dalle società di venture capital, solo l'1,6% sia stato investito in imprese italiane, ben al di sotto del 27,7% investito nel Regno Unito, l'11,7% in Francia ed il 10,5% in Germania. La carenza di una visione prospettica dello sviluppo scientifico tecnologico e delle potenzialità di business hanno posto dei vincoli allo sviluppo potenziale dei cluster regionali italiani ed una emigrazione di molti ricercatori verso paesi che sono maggiormente aperti a questo settore. Un caso interessante che rende concreto il dibattito fra ricerca biotech: bene pubblico o privato è il pool di geni usato in campo agrario nella realizzazione di innovazioni di processo come la resistenza a fitofarmaci, che ha suscitato la reazione di coloro che sostengono che queste tecnologie causano una riduzione della biodiversità naturale, quindi, sono responsabili dell'alterazione dell'equilibrio naturale fra specie animali e vegetali quindi della biodiversità. In secondo luogo, queste innovazioni di processo/prodotto) sono spesso associate a pacchetti tecnologici, che creano una dipendenza fra il produttore dell'innovazione (che possiede col brevetto la proprietà intellettuale della innovazione) ed il fruitore obbligandolo ad un legame di dipendenza e continuità in una situazione di monopolio o di oligopolio di mercato che consentono di imporre prezzi di

[2] La pandemia da Corona virus rappresenta un caso di studio assai rilevante per interpretare il valore economico delle biotecnologie commisurato al blocco dei sistemi economici ed alla costrizione di miliardi di persone condannate ad in un immobilismo innaturale per la società attuale. Questa è la peggiore crisi economica dal dopoguerra: l'OCSE stima che a causa del Corona virus, a livello mondiale le stime di sviluppo del PIL sono in diminuzione del 4,5% nel 2020 ed in ripresa del 5% nel 2021. Per l'Italia la caduta del PIL 2020 è stimata in meno 10,5% al 2020 mentre per il 2021 si stima un aumento del 5%. Nella UE si stima una diminuzione del PIL del 7,9% nel 2020 ed una ripresa del 5,1% nel 2021. In Germania il PIL diminuisce del 5,4% nel 2020 a cui segue un aumento del 4,6% nel 2021. Il commercio globale è crollato, oltre il 15% nella prima metà del 2020.

mercato al di sopra del prezzo di libera concorrenza.[3] Infine, i menzionati problemi e, più in generale, i problemi di lungo periodo associati alla diffusione delle varietà OGM sulla conservazione della qualità delle risorse ambientali e della biodiversità che sono beni pubblici e pongono la questione di quali meccanismi regolatori debba servirsi il decisore pubblico per un adeguato compromesso fra incentivazione della ricerca scientifica e sviluppo tecnologico e controllo dei comportamenti oligopolistici delle imprese che si occupano del commercio di sementi. Queste perseguono i propri interessi privati pur avendo fruito di incentivi pubblici alla ricerca, imponendo prodotti OGM che oltre ad insidiare la esistenza di beni collettivi sollevano la questione della libertà imprenditoriale di scelta e la più generale questione della conciliazione fra interessi privati dell'innovatore ed interesse pubblico della tutela dei beni ambientali. Ciò suggerisce il ruolo dell'economia nel fornire i criteri per valutare il benessere di lungo periodo derivante dalle scoperte scientifiche e tecnologiche e la necessità di sviluppare strumenti metodologici finalizzati ad incentivare le ricerche che produrranno benefici a lungo termine quali le nuove terapie mediche, nuovi farmaci, nuovi materiali e risorse per l'industria biotecnologica o farmaceutica[4].

1.1.1 Il paradigma della scienza

Le biotecnologie sono un coacervo di conoscenze scientifiche e tecnologiche su esseri viventi, microrganismi, parti, proteine, molecole, il cui fine è interagire geneticamente sui meccanismi di funzionamento biologico per finalizzarli alla produzione di beni il cui valore economico dipende dalla loro utilità. Le biotecnologie si rifanno al concetto della vita inteso come organizzazione di materia vivente nella sua peculiare configurazione di struttura, sistema e funzionalità biologica espressa nella crescita, riproduzione, evoluzione. Il pas-

[3] Mentre in Italia si discetta dell'argomento OGM si OGM no, la soia è coltivata nel mondo su 111 milioni di Ha di cui l'82% è OGM; il Mais è coltivato su 184 milioni Ha di cui il 30% OGM, la Colza su 36 milioni ha di cui il 25% OGM (Mathur et al., 2017). Una situazione di questo genere si sta delineando col vaccino anti-covid. Attualmente un numero ristretto di imprese biotech è riuscita a realizzare il vaccino e non è escluso che fra queste imprese si stabiliscano dei rapporti collusivi che generano condotte oligopolistiche finalizzate a influire sui meccanismi di determinazione dei prezzi di mercato. Questi prezzi non corrispondono ai costi di produzione ma alla disponibilità a pagare dei consumatori.

[4] Produzione efficiente di bene pubblico: Samuelson (1954), sulla base delle assunzioni sulla funzione di utilità della teoria neoclassica, suggerisce la condizione di ottimo paretiano in presenza di beni pubblici. L'uguaglianza tra la somma dei saggi marginali di sostituzione degli agenti economici con il saggio marginale di trasformazione rappresenta la condizione il cui rispetto assicura l'offerta efficiente di beni pubblici. Ne deduce l'incapacità del mercato di determinare il livello efficiente di consumo del bene pubblico. Pertanto, strategie cooperative che inducano un livello efficiente di produzione del bene pubblico sono perseguibili solo se fatte rispettare da un soggetto terzo che funga da arbitro nel perseguimento della massimizzazione del beneficio della società.

saggio dai proto-carioti agli eucarioti all'uomo rappresenta una linea evolutiva comune agli esseri viventi basata sui mattoni costitutivi della vita: DNA, RNA, cromosomi, geni, processi metabolici, amminoacidi, proteine, e altro. Monod (2001)[5] afferma che gli organismi viventi funzionano in base al principio di auto-regolazione che richiama i principi di teleonomia, morfogenesi autonoma ed invarianza riproduttiva che permettono di distinguere con chiarezza la materia vivente attraverso i processi di omeostasi, metabolismo, riproduzione ed evoluzione da ciò che non è vivente (Boncinelli, 2008). I progressi della biotecnologia consentono ai ricercatori di eseguire manipolazioni sempre più complesse di gene editing aggiungendo o sottraendo geni ad organismi che per queste manipolazioni assumono forme e funzionamenti conformi alla progettazione. Dalla scoperta del DNA (Mieschner, 1871) alla "creazione" per sintesi del primo batterio in cui, accanto alle canoniche quattro lettere, adenina, guanina, timina, citosina che costituiscono le sequenze di base dell'alfabeto biologico tradizionale, ne sono state aggiunte altre due realizzate presso i laboratori dello Scripps Research Institute di La Jolla[6] che rappresentano un nuovo salto della

[5] Monod J. nel saggio pubblicato nel 1970 "Il caso e la necessità" (definisce il principio di teleonomia, (progettualità priva di intenzione) secondo il quale gli esseri viventi seguono un percorso evolutivo che li differenzia dalle strutture di qualsiasi altro sistema. Se ci si limita, al solo studio della struttura di un oggetto e delle sue prestazioni, si può individuare il progetto ma non l'autore. Per individuare l'autore risulta necessario analizzare non solo «l'oggetto in sé», ma anche la sua origine e le modalità di costruzione. È quindi necessario introdurre la seconda proprietà essenziale che caratterizza un essere vivente: la morfogenesi autonoma. Essa assicura la formazione e la crescita dell'organismo favorendo una libertà quasi totale» rispetto alle condizioni esterne. Questo meccanismo contente un parallelismo tra macchine e organismi viventi al punto di definire questi ultimi «macchine che si auto-costruiscono evolvendosi verso forme a complessità crescente». Il carattere spontaneo dei processi morfogenetici evolutivi degli esseri viventi permette di costituire un'analogia con la tecnologia che si evolve anch'essa in funzione delle esigenze della comunità. Qual è la natura della morfogenesi evolutiva? Una ipotesi è che la struttura microscopica degli organismi viventi contenga una notevole quantità di informazioni, per alcune delle quali non è chiara la fonte. Le intuizioni di Schrödinger si sono rivelate, «gravide di futuro»: fra vita e non vita, infatti, vi è una continuità quantitativa e materiale (le cellule sono fatte di atomi e molecole, i virus sono inattivi fuori degli organismi viventi ma attivano funzioni vitali come la riproduzione al loro interno. La terza caratteristica essenziale degli esseri viventi è l'invarianza riproduttiva, grazie alla quale l'informazione che si trasmette nelle diverse generazioni in tutti gli esseri viventi è superiore di parecchi ordini di grandezza rispetto a quella contenuta nelle strutture inanimate ad esempio le strutture cristalline. L'invarianza riproduttiva per Monod, sta nel concetto di programmazione genetica intesa come modello governato dal genoma. I geni di un soggetto vivente rappresentano le istruzioni elementari di senso compiuto che fanno parte del sofisticato software del genoma, che attraverso il meccanismo DNA-mRNA-tRNA-proteine presiedono alla funzionalità dell'organismo. Tuttavia il progetto genoma ha evidenziato la insufficienza dell'assioma: un gene = una proteina e ciò rende molto più complesso comprendere il ruolo dei geni nella programmazione delle attività biologiche secondo un rapporto di causalità.

[6] Nel 2014, ricercatori del Centro di ricerche "The Scripps Research Institute, La Jolla, CA", hanno ottenuto il primo organismo vivente "semi-sintetico", che ospita nel suo DNA, oltre ai quattro nucleotidi naturali A-T e C-G che costituiscono il DNA di tutti gli organismi viventi, anche due basi sintetiche chiamate per semplificare X-Y. X-Y sono state trasportate nel genoma di un batterio Escherichia coli da una proteina algale espressa dallo stesso batterio ingegnerizzato, che si è replicato normalmente, trasmettendo il suo nuovo Dna, con sei nucleotidi, di cui due artificiali, alle nuove

programmazione genetica. Il passaggio dalla biologia governata secondo i tre principi dianzi citati alla biologia sintetica rappresenta il progresso raggiunto dalle biotecnologie. Questi microrganismi modificati sono usati in diversi settori produttivi: agricoltura, industria, medicina, farmacia, per creare nuovi beni con proprietà medicali, terapeutiche, nutrizionali e industriali in grado di sostituire vantaggiosamente prodotti analoghi realizzati con maggior dispendio di risorse, di costi ed impatto ambientale. La biologia sintetica (genomica sintetica o anche sintesi genica) che consiste nella riprogrammazione genica con interventi mirati per controllare/cambiare i processi metabolici degli organismi viventi ed ottenere costrutti biologici non ancora esistenti (Venter, 2010)[7] In diversi laboratori si stanno costruendo cellule con un genoma minimo, da completare con una serie di geni specifici per creare un organismo funzionante interamente controllato dall'uomo e realizzato artificialmente per realizzare funzioni quali la produzione di nuovi idrocarburi, la digestione di rifiuti, la creazione di molecole di interesse biomedico. La biologia sintetica supera le tecniche di ingegneria genetica basate sul DNA ricombinante usato per modificare in modo mirato il patrimonio genetico di un individuo inserendo i geni di un donatore nel DNA dell'organismo ricevente, utilizzando enzimi di restrizione e vettori molecolari (Clyde et al., 2014). Con l'ausilio di tecnologie sviluppate tramite la genomica, la bioinformatica, la chimica computazionale è stato reso possibile la codifica in laboratorio di nuove strutture di DNA (xeno-DNA), distinguendole dal DNA naturale. Lo European Group on Ethics in Science and New Technologies, ha definito la biologia sintetica: a) la progettazione ed elaborazione di sistemi, parti biologiche di DNA, RNA, plasmidi non presenti in natura inseriti "ad hoc" negli organismi biologici riprogettati per svolgere funzioni utili. «Microrganismi geneticamente modificati con l'impianto di cromosomi artificiali vengono fatti crescere su substrati di fermentazione per essere usati nei settori medico e farmaceutico, agroalimentare, per contrastare stress ambientali, bonificare e produrre energie o materiali. Uno sviluppo d'interesse è la produzione di microrganismi modificati per produrre antibiotici e vaccini usando massicciamente il sequenziamento, la PCR, le tecniche CRISP, gli enzimi di restrizione e le tecniche HTS, di uso comune nei laboratori biotech.

generazioni. In un convegno del 2014 di Bernardo afferma che con l'alfabeto espanso si possono costruire batteri sani, che in più fanno ciò che vogliamo che facciano, dunque controllabili". Inoltre "pongono meno problemi di sicurezza poiché, essendo fatti da lettere artificiali, la loro replicazione dipenderà da noi e dalla nostra fornitura di mattoncini della vita, costruiti su misura". Proprio qui sta il problema, se chi controlla questo artefatto ha intenzioni criminali può succedere una catastrofe universale come dimostra la pandemia da Coronavirus.

[7] Venter (2012) ha annunciato di aver realizzato il primo trapianto di Dna da un batterio a un altro creando la prima cellula batterica definita «sintetica», trasferendo il genoma del Mycoplasma mycoides, nel Mycoplasma capricolum (Karas et al., 2014).

1.1.1.1 Sviluppi biotech

Lo studio delle biotecnologie in senso lato[8] non avrebbe finalità formative difformi dalle altre scienze della vita se questi tre elementi: scienza, tecnologia e business, non fossero intimamente connessi poiché la conoscenza scientifica è finalizzata a realizzare beni economici sotto forma di nuove conoscenze, prodotti, processi, consulenze o servizi generati da innovazioni tecnologiche incorporate nei beni realizzati. Queste innovazioni possono essere radicali o incrementali a seconda delle novità incorporate nei beni e sono particolarmente diffuse nei settori medico-farmaceutico, agroalimentare, energetico, ambientale, chimico (creazione di materiali polimerici). Sebbene la maggior parte dell'innovazione tecnologica sia incrementale, alcune scoperte possono essere definite radicali perché in grado di rivoluzionare l'attività industriale esistente. Fra queste rientra l'rDNA, una tecnologia "general purpose" con la quale si sono realizzata nuove piattaforme che integrano l'rDNA con la PCR e nuove tecniche di sequenziamento in grado di determinare un salto di produttività dalla creazione di nuovi prodotti di cui beneficia l'intera economia. (Feldman e Yoon,2012). Le biotecnologie appaiono caratterizzate da un deciso orientamento al business per sfruttare i mercati emergenti della salute, dell'alimentazione, delle energie rinnovabili, della bonifica ambientale. Sebbene sviluppate da tempo[9], la pervasività del loro sviluppo recente è dovuto ai rapidi progressi a partire dagli anni '50 nelle conoscenze del genoma e del suo funzionamento, che ha consentito di accelerare i tempi richiesti per trasformare le conoscenze scientifiche in tecnologia atte a realizzare beni in grado di soddisfare le esigenze di una vasta categoria di fruitori. Le prime realizzazioni effettuate da imprese biotech a partire dagli anni '70, hanno evidenziato il potenziale business[10] generato da prodotti in grado di soddisfare svariati bisogni di una società che invecchia, il miglioramento della qualità della vita, il miglioramento della qualità organolettica della

[8] Lo sviluppo delle biotecnologie ha finalità applicative e speculative. Scoprire la struttura e le proprietà funzionali della molecola dell'l'insulina è un lavoro teorico di pertinenza della biologia. Tradurre le conoscenze teoriche in tecnologie genetiche per realizzare il farmaco equivalente e mettere a punto la catena del valore è compito delle biotecnologie. La formazione in questo ambito deve essere orientata a fornire non solo conoscenze teoriche ma a stimolare l'attenzione sulla importanza della impresa per sviluppare business in cooperazione con altri soggetti. Nel settore farmaceutico dove sono elevati gli investimenti i rischi e le opportunità di mercato è marcata la tendenza a finalizzare le tecnologie alle opportunità di business in ambito globale. Nello sviluppo del lavoro verrà spiegato ampiamente questa sequenzialità fra scienza, tecnologia business.

[9] Già si annoverano esempi di applicazioni biotech nell'era sumerica circa otto mila anni fa; le tecnologie moderne hanno il loro mentore Pasteur (1822-1895) mentre la fase attuale delle biotecnologie inizia con la scoperta del DNA da parte di Watson-Crick.

[10] Per business si intendono le attività svolte dall'impresa in grado di generare profitti dati dalla differenza fra ricavi e costi. Generano profitti le attività di vendita di prodotti e servizi, la fornitura di consulenze, l'amministrazione di brevetti e licenze d'uso, l'incremento di valore realizzato da quotazioni in borsa, ed operazioni di fusione/acquisizione tese ad acquisire conoscenze, posizionamento di mercato e razionalizzare il management.

sicurezza e salubrità degli alimenti, la tutela dell'ambiente[11], con tecnologie che combinano le conoscenze di vari ambiti scientifici in particolare: biologia, chimica, fisica, ingegneria, bioinformatica. La fase più recente dello sviluppo biotech è caratterizzata dalla straordinaria capacità delle scienze computazionali di estrarre elementi di novità da questi ambiti scientifici ed integrarli secondo nuovi paradigmi di ricerca e di sviluppo tecnologico. La trasversalità della ricerca e le collaborazioni in rete fra scienziati è l'aspetto di novità che emerge con lo sviluppo degli strumenti informatici e di comunicazione da essa derivati. Circa il contenuto scientifico delle biotecnologie, queste hanno tre tratti in comune con le scienze della vita: i) le conoscenze scientifiche di base che hanno generato un patrimonio comune per approfondire gli studi di biologia molecolare, genomica, biochimica e biofisica delle macromolecole anche a livello subcellulare; ii) la riduzione della distanza tra le applicazioni di biologia, medicina, farmaceutica, agroalimentare, tutela ambientale, chimica verde fra cui energie rinnovabili e realizzazione di nuovi materiali biopolimerici; iii) gli sviluppi delle tecnologie abilitanti[12], ottenute dalla combinazione di innovazioni realizzate in diversi settori ed incorporate nelle biotecnologie.

Si possono individuare nello sviluppo biotech quattro importanti traiettorie:

1) Applicazioni derivate dalle scienze della vita (es rDNA, PCR, NGS, CRISP ed altro);
2) Biochimica dei sistemi biologici (CSB);
3) Tutela della salute e delle condizioni di benessere della popolazione (produzione di farmaci da biotecnologie);
4) Uso delle bio-risorse vegetali e microbiologiche per fini utilitaristici.

Di seguito si descrivono brevemente le quattro traiettorie afferenti lo sviluppo delle biotecnologie. (Aprea et al.,2013; Rizk e Lavenier., 2013).

1) Traiettoria dello sviluppo delle scienze della vita: utilizza le conoscenze sviluppate dalla biochimica e biofisica delle macromolecole per sviluppare tecniche e strumenti di analisi. Gli studi di struttura delle diverse macromolecole e delle interazioni tra esse traggono vantaggio dall'uso sempre più esteso

[11] Agenda 2030 delle NU (2015), Strategia sviluppo sostenibile basata su 17 goal e 169 target (SDG) che indirizzeranno i piani di sviluppo per i prossimi 15 anni. Dalla fine della povertà e fame alla risposta ai cambiamenti climatici e al sostegno delle risorse naturali, il cibo e l'agricoltura sono al centro dell'Agenda 2030.

[12] Le tecnologie abilitanti definite nell'ambito del Programma quadro di ricerca e innovazione «Orizzonte 2020» incorporano un'elevata quantità di conoscenze teoriche derivate dalla R&S, a cicli di innovazione rapidi, a consistenti spese di investimento e a posti di lavoro per personale altamente qualificato". Hanno rilevanza sistemica perché alimentano il valore della catena del sistema produttivo e hanno la capacità di innovare i processi, i prodotti e i servizi in tutti i settori economici dell'attività umana. sono riferite alle seguenti categorie: 1) Tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT); 2) Nanotecnologie; 3) Materiali avanzati; 4) Biotecnologie; 5) Fabbricazione e trasformazione avanzate; 6) sviluppo sostenibile; 7) Spazio ecologico-ambientale.

dell'analisi cristallografica, della risonanza magnetica nucleare (NMR), delle applicazioni dell'ottica e della fotonica allo studio di molecole singole, di metodi computazionali e di modellistica molecolare. Ciò ha consentito uno sviluppo significativo delle conoscenze sui rapporti tra strutture a livello sub-molecolare delle funzioni biologiche fondamentali e dei processi di riconoscimento intermolecolare. In particolare lo studio ha permesso di indagare i meccanismi fini della catalisi enzimatica, delle interazioni funzionali tra proteine ed acidi nucleici, tra proteine e strutture membranacee e le interazioni che determinano la trasduzione dei segnali biologici. Fra le innovazioni genetiche più rilevanti menzioniamo quelle derivate dai progressi delle scienze omiche. a) Genomica, Proteomica, Metabolomica hanno consentito di studiare la funzionalità del genoma e del proteoma (genomica e ruolo nella proteomica funzionale), la caratterizzazione delle interazioni fra le diverse macromolecole biologiche e complessi molecolari. La medicina molecolare, tramite l'uso di sistemi-modello (animali superiori, pesci, mosche, lieviti, batteri, virus e parti di essi) ha affrontato con approccio multidisciplinare e sistemico lo studio di malattie genetiche, le interazioni ospite-patogeni, il cancro ed altre patologie complesse; b) Bioinformatica: la grande mole di dati sulle sequenze geniche e proteiche che si è accumulata negli ultimi anni richiede in primis un'adeguata capacità di archiviazione dati e la loro consultazione mirata con uso di software dedicati alla loro analisi e in secundis la loro elaborazione per decisioni di ricerca, di simulazioni di modelli biologici, di previsioni sulle interazioni fra farmaco e metabolismo.

2) Traiettoria della biochimica dei sistemi biologici (CSB): include un vasto campo di applicazioni fra cui la estrazione, la caratterizzazione, la modificazione e la sintesi di composti ad attività biologica utilizzati nella chimica farmaceutica, nella cosmesi, nell'agroalimentare. La più importante caratteristica della CSB è la capacità di creare nuovi composti, progettati ad hoc per finalità di ricerca ed applicative. L'isolamento e la caratterizzazione di sostanze naturali e la sintesi di nuovi composti si basa sulla conoscenza delle sostanze biologicamente attive già presenti in natura quali l'attività antiossidante, la modulazione degli enzimi detossificanti, la stimolazione del sistema immunitario, la riduzione dell'aggregazione piastrinica e la modulazione del metabolismo ormonale per citare alcune delle funzioni. Fra le attività della CSB si possono menzionare: i) la modellizzazione molecolare: (design) ottenuta attraverso metodi computazionali e strutturali, lo studio della stabilità e della reattività di molecole e biomolecole in campo biologico-farmaceutico; ii) l'applicazione della biocatalisi delle sostanze chimiche per mezzo di enzimi, che svolgono un ruolo importante, grazie alla loro straordinaria selettività e capacità di svolgere più reazioni contemporaneamente in un unico reattore. Uno dei problemi fondamentali della produzione delle catalisi biologiche è la tendenza dei microorganismi ad utilizzare i nutrienti

principalmente per creare biomasse anziché enzimi. Indirizzarli alla produzione di questi ultimi è uno degli obiettivi perseguiti dalla ricerca biotecnologica. Gli enzimi si stanno diffondendo nei settori della chimica fine, della farmaceutica e dell'agroalimentare per la loro elevata efficienza e selettività coniugata ad un basso livello d'impatto ambientale. Un ulteriore sviluppo è legato al miglioramento dei biocatalizzatori (produttività, stabilità, chimica ed enantio-selettività), dei mezzi di reazione e dei processi di "down-stream".

3) Traiettoria della tutela della salute e miglioramento delle condizioni di vita della popolazione. È un'area vasta di applicazioni che vanno dalla prevenzione alle nuove terapie per trattare patologie con metodi diagnostici, farmaci di recente elaborazione e nutraceutica. La Ricerca Clinica grazie allo straordinario sviluppo, negli ultimi due decenni, dei metodi di misura dei processi fisiologici e patologici a livello biologico, biochimico, cellulare, funzionale ed anatomico ha accresciuto la capacità di affrontare patologie complesse. I settori di maggiore rilevanza, dal punto di vista della patologia, sia in termini di mortalità che di morbilità e costo sociale, sono le malattie cardiovascolari e neoplastiche per le quali sono stati effettuati consistenti progressi nello studio dei meccanismi di alterazione cellulare, di regolazione e controllo dello sviluppo delle mutazioni, modulazione ed alterazioni nella patologia ottenuto con i metodi della biologia molecolare. La Ricerca epidemiologica ha contribuito ad identificare, mediante studi su popolazioni, le condizioni di rischio, incidenza e prevalenza delle malattie, le cause principali di morbilità e mortalità, in rapporto alle diversità geografiche, ambientali e sociali, la risposta a trattamenti, e l'ottimizzazione dell'organizzazione sanitaria (in relazione alle differenze nella domanda di salute ed alle possibilità d'intervento). Tecnologie per la medicina: si assiste ad una crescita esplosiva dell'ingegneria, soprattutto nel comparto ICT (Tecnologie dell'informazione e della comunicazione) per la messa a punto di strumenti di controllo e trasmissione dati ed elaborazione di nuovi materiali su scala nanometrica (1 nano=10-9 metri). Queste due traiettorie di sviluppo tecnologico aprono prospettive di sviluppo nella medicina dedicata alle terapie riparative e sostitutive. Tra i contributi tecnologici di particolare interesse si annoverano: a) le nuove tecniche di immagine in vivo, particolarmente le tecniche non ionizzanti e non invasive; b) le tecniche di immagini del metabolismo e della biologia tissutale (tomografia a positroni e spettroscopia con risonanza magnetica), c) la elaborazione di informazioni quantitative ottenute da studi morfo-funzionali; d) le tecniche di monitoraggio, cura e riabilitazione remota per sviluppi degli indumenti dress-ware che integrano sensori indossabili e adattabili al corpo umano). Queste metodologie consentono il monitoraggio immediato di pazienti cronici o soggetti localizzati in posti remoti, di difficile accesso e tramite il teleconsulto si può accelerare l'intervento sanitario a distanza. Le ricerche in ambito motorio consistono nella realizzazione di neo-organi bioarti-

ficiali, attraverso la convergenza della ingegneria tissutale e delle tecnologie dei biomateriali in generale, con la biochimica e le colture cellulari umane per riparazione e sostituzione di parti dell'organismo (cellule, tessuti, organi) negli xenotrapianti. La chirurgia "computer assistita" è una procedura chirurgica avanzata che permette il posizionamento delle componenti protesiche ad altissima precisione, per effettuare interventi che richiedono la massima precisione. La convergenza fra tecnologie robotiche intelligenza artificiale e micro-meccatronica eseguita con l'ausilio di immagini, rappresentano un notevole potenziamento ed affinamento dell'intervento operatorio umano in laparoscopia.

4) Traiettoria delle bio-risorse: per questo tipo di applicazioni è richiesto un background scientifico-biologico approfondito e rappresenta un'importante possibilità di ambito agroindustriale. L'utilizzo di conoscenze scientifiche convenzionali e nuove conoscenze derivate dalle scienze omiche, dalle tecnologie abilitanti (biologia molecolare, biologia cellulare, genetica, bioinformatica, chimica computazionale, chimica delle proteine, chimica combinatoria, ingegneria genetica, nanotecnologie, screening ad alto rendimento, sequenziamento e bioinformatica). La combinazione di queste biotecnologie permette di sviluppare applicazioni avanzate in aree diversificate: medicina, farmacia, agricoltura, industria agroalimentare, alimentazione, settore energetico, biopolimeri ed altro. Lo sviluppo delle tecniche di biologia molecolare ha consentito alle biotecnologie di entrare nella quinta fase della "rivoluzione industriale", con una radicale reimpostazione dei metodi produttivi applicati a importanti settore produttivi. Negli USA le produzioni vegetali di base (cereali, oleaginose, cotone, girasole ed altre produzioni di massa) modificate con uso di biotecnologie stanno sostituendo le colture tradizionali e vengono accettate dal consumatore come prodotti equivalenti a quelli definiti "naturali".

1.1.1.2 Settori di applicazione delle biotecnologie: classificazione per colori

Applicazioni al settore rosso "medico-farmaceutico e veterinario": con le biotecnologie sono stati messi a punto nuovi metodi diagnostici e terapeutici per la cura di malattie tradizionali e patologie causate da nuovi agenti infettanti (batteri, virus, funghi), produzione di vaccini, sviluppare nuove tecniche di analisi e diagnosi delle malattie e le relative terapie geniche e cellulari (in particolare l'impiego della metodica CRISPR[13] (Doudna e Charpentier, 2014) per la terapia

[13] CRISPR è l'acronimo di "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats", tradotto "Brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari" nome attribuito a una famiglia di segmenti di DNA contenenti brevi sequenze ripetute (di origine fagica o plasmidica) rinvenibili in batteri e archei. Queste brevi ripetizioni sono sfruttate dal batterio per riconoscere e distruggere genomi di virus estranei simili a quelli che hanno originato le CRISPR. Essi costituiscono dunque forme di immunità acquisita dei procarioti.

genica e l'utilizzo delle cellule staminali per la medicina rigenerativa) da applicarsi sia sull'uomo che su altri animali[14]. L'abbinamento fra chimica combinatoria, HTS (high throughput screening), NGS (next-generation-sequencing) bioinformatica si è accelerato il processo di scoperta di nuove molecole con potenziali proprietà farmaceutiche attraverso la sperimentazione simultanea ed automatizzata di un numero elevato di campioni supportate da tecniche di diagnostica per immagini generate con metodi ottici, fisici e simulazioni tridimensionali al computer. La biotecnologia sta dando un contributo importante alla scoperta e alla produzione di farmaci tradizionali di piccole molecole e di nuovi farmaci biotech a grandi molecole elaborati dalle tecnologie biofarmaceutiche. I test genetici hanno consentito di approfondire la diagnosi genetica connessa alle malattie ereditarie, per la determinazione della consanguineità.

Le biotecnologie sono utilizzate nei processi di conversione enzimatica per aumentare la specificità delle conversioni chimiche: in generale, prodotti complessi, come gli enzimi e alcuni polisaccaridi, possono essere realizzati più economicamente usando bio-processi fermentativi. Citiamo: i) biocarburanti di 2a generazione ottenuti da cellulosa, dalla coltivazione delle alghe, dal miscanto; ii) riutilizzo di scarti di processi lavorazione come il siero di latte, che è lo scarto della caseificazione, come fonte di carbonio per la produzione di poli-idrossi-alcanoati precursori delle bioplastiche degradabili per vari usi; iii) produzione di prodotti bio-chimici per lo sviluppo della chimica verde.

Applicazioni nel settore verde "primario agricolo e agroalimentare". Le biotecnologie hanno contributo ad accelerare i progressi delle tradizionali tecniche di selezione-incrocio con studi molecolari sulle proprietà dei geni e sulle loro interazioni e con tecniche di genome editing, cisgenesi, silenziamento genico (vedi App. 1). In campo agricolo il miglioramento di produttività procurato dalle aziende sementiere, ottenuto con le biotecnologie tradizionali e moderne, offrono un contributo importante alla sicurezza alimentare per un orizzonte futuro che si estende al 2050 e prevede una popolazione mondiale di dieci miliardi di individui che richiederanno alimenti di qualità crescente. L'agricoltura deve supplire a questi bisogni attraverso il miglioramento della quantità e qualità di alimenti dell'incremento calorico e garantire la redditività dell'agricoltura attraverso colture resistenti a parassiti, (insetti, funghi, batteri, avversità meteo). Nuove opportunità sono offerte dal progredire dell'editing genomico e dalla biologia di sintesi, aree di ricerca estremamente innovative che, trami-

[14] La farmacogenomica (combinazione fra farmacologia e genomica) è l'ambito scientifico che analizza l'interazione fra il profilo genetico di un paziente e la reazione ai farmaci. Lo scopo della farmacogenomica è di sviluppare metodi per ottimizzare la terapia farmacologica, rispetto al genotipo dei pazienti, riducendo al minimo gli effetti collaterali indesiderati di tossicità ed intolleranza. Sono stati elaborati nuovi farmaci per la cura di patologie causate da virus e resistenti ai trattamenti convenzionali come l'AIDS e la epatite C impiegando conoscenze di farmacogenomica e sono stati messi a punto test genetici (screening genetico) per la verifica della loro attività biologica e funzionale.

te lo studio dei modelli genomici esistenti e dei meccanismi di combinazione, interazione e replicazione dei geni consentono di costruire 'geni artificiali' e 'sistemi genetici' con potenzialità accresciute[15]. L'era della vendita commerciale di alimenti geneticamente modificati è iniziata nel 1994, quando la Calgene commercializzò per la prima volta il suo pomodoro a marcescenza ritardata (Flavr Savr). Per applicazioni mediche sono state utilizzati organismi vegetali transgenici per la produzione di vaccini (introducendo nelle piante antigeni di tantissimi agenti eziologici di malattie quali ad esempio AIDS, papilloma virus, epatiti, carie dentali, vaiolo).

Gli agricoltori hanno ampiamente tratto beneficio dalle tecnologie GM: nel 2010, il 10% delle terre coltivate del mondo erano state utilizzate per colture OGM diffuse in 29 paesi ma la maggior parte (85%) dell'agricoltura globale geneticamente modificata (OGM) è rappresentato solo da quattro paesi del Nord e del Sud America. I "quattro grandi" del mondo GM sono gli Stati Uniti (con il 40% degli ettari globali di OGM), seguiti da Brasile (26%), Argentina (12%) e Canada (7%). La maggior parte delle modifiche genetiche degli alimenti si è concentrata principalmente su commodity agricole quali soia, mais, colza e olio di semi di cotone, progettate soprattutto per resistere ad agenti patogeni ed erbicidi. Le prossime modifiche riguarderanno il miglioramento del profilo nutrizionale più conforme alle esigenze metaboliche dei consumatori. Nel mondo animale, nel 2015 la FDA ha approvato il primo salmone GM per la produzione ed il consumo commerciale. Esiste un consenso scientifico abbastanza diffuso secondo il quale gli alimenti modificati con tecniche rDNA non comportano rischi né per la salute umana né per la biodiversità.

Tuttavia il consumatore in Europa è poco propenso a considerar alimenti GM come sicuri. Le colture GM forniscono anche numerosi benefici ecologici, attraverso la riduzione dei trattamenti fitoiatrici, dei fertilizzanti e dell'acqua di irrigazione, migliorando l'efficienza dei cicli del carbonio e dell'azoto[16]. Nel

[15] Per inserire frammenti di DNA nelle piante possono essere utilizzate diverse tecniche, tra cui: metodi biologici, impiegando un agrobatterio (*Agrobacterium tumefaciens*), microorganismo innocuo per l'uomo e molto diffuso in natura che possiede la capacità di trasferire alcuni suoi geni alle piante; i metodi fisici, utilizzano la biobalistica, "sparando" microproiettili ricoperti di DNA dentro le cellule vegetali.

[16] Le applicazioni OGM in agricoltura hanno subito una evoluzione suddivisa in tre livelli generazionali: I tratti genici della prima generazione sono principalmente utilizzati per il controllo dei parassiti, sia attraverso la resistenza diretta ai parassiti (artropodi o funghi) sia per accrescere la tolleranza agli erbicidi. Famoso è il Roundup ready (trad. pronto per il Roundup, abbreviato RR) per colture geneticamente modificate al fine di tollerare erbicidi a base di glifosato. Si tratta di un marchio registrato dalla multinazionale Monsanto il cui nome (Roundup) deriva dal marchio commerciale del principio attivo distribuito dalla stessa Monsanto; la prima coltura RR è stata la soia, seguita da altre come cotone, mais, colza. I vantaggi delle colture Roundup ready consistono essenzialmente in un controllo delle piante infestanti assai semplificato, che non sarebbe possibile in colture tradizionali, basato solo sul diserbo chimico con glifosato anche in "copertura" (cioè in presenza della vegetazione della coltura, che per l'appunto è resa tollerante all'erbicida grazie all'inserimento di un gene

settore primario le prospettive di sviluppo biotech sono collegate alla possibile autorizzazione all'uso di prodotti OGM in grado di aumentare la resistenza a: patologie vegetali, attacchi di insetti, stress idrici, riduzione di fertilizzanti e sono allo studio nuove varietà per migliorare la composizione organolettica e le proprietà funzionali degli alimenti. Un impiego innovativo è rappresentato dalla diffusione delle applicazioni legate all'uso di organismi vegetali come bioreattori. Progetti più complessi sono dedicati alla fissazione dell'azoto atmosferico; l'esempio più noto di simbiosi azotofissatrice è quello tra le leguminose e il Rhizobium leguminosarum. Altri esempi sono la simbiosi tra l'ontano napoletano o l'ontano nero con gli attinomiceti del genere Frankia (Frankia alni) presenti in radici laterali particolari chiamate actinorrize ed anche l'Olivello spinoso ospita attinomiceti nei propri noduli radicali. Le specie del genere Cycas possiedono cianobatteri simbionti presenti sulle radici coralloidi. Il potenziamento della efficienza fotosintetica è un altro ambizioso progetto di grande interesse: attraverso la costruzione di un sistema ibrido, formato da componenti naturali e sostanze sintetiche, è stata dimostrata la possibilità di migliorare l'assorbimento dell'energia solare e la sua conversione in elettricità da parte di un'equipe di ricerca dell'Istituto per i processi chimico-fisici del Consiglio nazionale delle ricerche (IPCF-CNR) di Bari. L'idea consiste nel combinare parte del sistema fotosintetico di un batterio con una molecola di sintesi, in grado di migliorare l'efficienza di assorbimento della luce solare dell'apparato naturale. I ricercatori hanno utilizzato per la prima volta una tecnologia basata su un assorbitore molecolare sintetico che opera come "antenna artificiale" in grado di assorbire efficacemente l'energia solare e trasferirla al centro fotosintetico di origine batterica. Ricercatori della università di Padova hanno emulato la fotosintesi artificiale utilizzando come fonte energetica la radiazione solare per ottenere la scissione dell'acqua nei suoi due componenti ad alta energia: Idrogeno e Ossigeno gassosi. $2\ H_2O + h\nu = 2H_2 + O_2$ (1ª fase del processo fotosintetico). I due gas prodotti possono essere in seguito ricombinati in base alla convenienza, per esempio in celle a combustibile ad alta efficienza, per rilasciare energia: la reazione di combustione di due molecole di Idrogeno con una di Ossigeno

resistente proveniente da altra specie. La seconda generazione include tratti genici che migliorano le caratteristiche delle colture (qualità, conservabilità, maggiore valore nutrizionale) o migliorano la loro capacità di resistere a stress abiotici (ad es. tolleranza alla siccità o al diluvio). I tratti genici di terza generazione codificano per la biosintesi di sostanze chimiche utili da parte delle piante. Due sottogruppi di questi prodotti sono prodotti farmaceutici di origine vegetale (PMP), quali proteine, reagenti e anticorpi; e prodotti industriali vegetali (PMIP) come proteine della seta, elastina e collagene, precursori di plastica biodegradabili e alternative ai combustibili fossili. Una proporzione molto piccola di tratti comprovati in laboratorio è attualmente in uso commerciale. Bennett et al. identifica più di cento tratti, ma i restrittivi regolamenti della biotecnologia agricola hanno impedito agli scienziati di investire in prove sul campo di molte varietà con tratti desiderabili di resistenza, produttività, qualità ed altro. Informazioni sul ciclo del carbonio e dell'azoto sono facilmente reperibili da varie fonti.

corrisponde ad un ΔG°= -113 Kcal. In campo chimico si annoverano sviluppi nel miglioramento della resa dei bio-processi esistenti: produzione di amminoacidi, vitamine e composti steroidei, attualmente realizzati in processi di produzione da sintesi chimiche multistep.

Applicazioni nel settore grigio "industriale e ambientale". La biotecnologia industriale (conosciuta principalmente in Europa come biotecnologia bianca o grigia) consiste in applicazioni biotech per fini industriali, compresa la fermentazione industriale salvaguardia e della tutela dell'ambiente e della biodiversità. Si concentra sulla rilevazione, rintracciabilità e rimozione di inquinanti, xenobioti e contaminanti nocivi dai vari ambienti dell'ecosistema, sul biorisanamento e sul riciclaggio dei rifiuti, con impiego di microrganismi, funghi, componenti di cellule, come enzimi, per generare prodotti utili all'industria (building block) nei settori chimico, alimentare, produzione di mangimi, detergenti, biopolimeri, carta, cellulosa, tessuti e biocarburanti. Negli ultimi decenni sono stati compiuti progressi significativi nella creazione di organismi geneticamente modificati (OGM) che migliorano l'efficienza delle applicazioni e la redditività economica delle biotecnologie industriali. Utilizzando materie prime rinnovabili per produrre una varietà di prodotti chimici e combustibili, la biotecnologia industriale sta attivamente sviluppando metodi per la riduzione delle emissioni di gas serra e la riconversione da una economia basata su fonti energetiche fossili ad una economia orientata alle fonti rinnovabili. Le biotecnologie sono utilizzate nei processi di conversione enzimatica per aumentare la specificità delle conversioni chimiche: in generale, prodotti complessi, come gli enzimi e alcuni polisaccaridi, possono essere realizzati più economicamente usando bio-processi fermentativi. Citiamo: i) biocarburanti di 2a generazione ottenuti da cellulosa, dalla coltivazione delle alghe, dal miscanto; ii) riutilizzo di scarti di processi lavorazione come il siero di latte, un sottoprodotto della caseificazione, come fonte di carbonio per la produzione di poli-idrossi-alcanoati (PHA) precursori delle bio-plastiche degradabili per usi industriali; iii) produzione di prodotti bio-chimici per lo sviluppo della chimica verde. Pertanto anche l'eventuale creazione di geni artificiali, ipoteticamente capaci di codificare caratteri nuovi, sarebbe da considerarsi più una "scoperta", e come tale, non brevettabile piuttosto che un "invenzione". Diversamente i "prodotti ed i processi di sintesi" frutto di un progetto biotecnologico possono a pieno titolo essere annoverati fra le "invenzioni" biotech, in quanto frutto di una "idea innovativa" o della "creatività umana", e come tali possono essere brevettati.

Applicazioni nel settore blu o "biotecnologie marine": è il settore delle biotecnologie che si occupa di applicare le conoscenze e le tecniche proprie della biologia molecolare agli organismi marini e di acqua dolce al fine di sviluppare beni e servizi utili per la società.

Applicazioni nel settore oro "biotecnologie bioinformatiche e nano-biotec-

nologie": è il settore riguardante la bioinformatica, disciplina volta alla realizzazione di banche dati da utilizzarsi per la conservazione e la ricerca di informazioni biologiche per molteplici finalità. Tale settore comprende anche le nanotecnologie, entrambi correlati alle biotecnologie.

Applicazioni nel settore nero "biotecnologie bio-terroristiche" annovera lo studio delle proprietà dei microrganismi e delle sostanze per utilizzarle nella realizzazione di armi biologiche e batteriologiche o per neutralizzarne gli effetti nocivi.

1.1.1.3 Quesito della economia biotech: i prodotti derivati dalla ricerca sono bene pubblici o privati?

L'economia biotech ha il compito di elaborare le conoscenze per spiegare i comportamenti della impresa, della industria biotech, del consumatore e del mercato biotech. In questi anni è stato approfondito lo studio della impresa biotech e le modalità di interazione fra le imprese attraverso reti e network per accelerare la conversione delle conoscenze scientifiche biotech in tecnologie in un contesto di mercato ad elevata rischiosità che richiede forti investimenti nelle attività di R&.

Il primo concetto economico rilevante è la utilità: in questo contesto definisce la capacità di un bene biotech (farmaco, alimento, beni ad uso industriale, enzimi per fermentazioni ed altri prodotti) di soddisfare le necessità di diverse categorie di consumatori: individuo singolo, comunità di individui, istituzioni (strutture sanitarie) o industrie (settore farmaceutico, chimico, alimentare). Il consumatore è disposto a pagare per il bene biotech un prezzo equivalente alla intensità o importanza del bisogno. Poiché questo bisogno può essere urgente come nel caso di patologie mediche che possono insidiare la vita del consumatore, la economia deve elaborare modelli atti a spiegare i bisogni urgenti ed il prezzo da pagare per prevenire comportamenti speculativi. Secondo la gerarchia ipotizzata da Maslow i beni debbono intercettare i bisogni dei consumatori secondo un mix di benefici e valori classificati secondo una piramide suddivisa su cinque differenti livelli: al livello base stanno i bisogni elementari (salute, benessere fisico, prevenzione malattie e terapie, altro in grado di assicurare la sopravvivenza dell'individuo. Al secondo livello superiore si collocano i beni più complessi in grado di assicurare la sicurezza e protezione del consumatore, al terzo livello si individuano i bisogni di appartenenza; al quarto livello i bisogni di autostima, (prestigio, successo); al quinto livello i bisogni di autorealizzazione (realizzando la propria identità e le proprie aspettative e occupando una posizione soddisfacente nel gruppo sociale e raggiungendo determinati valori). L'individuo realizza la propria soddisfazione passando per i vari livelli della piramide in modo progressivo dai più elementari a quelli più astratti secondo le proprie disponibilità economiche e necessità psicologiche che dipendono dal

livello di evoluzione della società e personali. Lo sviluppo delle biotecnologie ha creato una vasta gamma di beni che possono soddisfare in senso lato i bisogni differenziati dei consumatori. Alcuni esempi sono la correzione di difetti genetici nei bambini, l'uso di cellule staminali per la ricostruzione di parti del corpo umano, i farmaci per malattie "sociali diffuse" (diabete, colesterolo, mieloma, epatiti infiammazioni varie, malattie cardiache e polmonari e patologie generate da agenti infettanti), le terapie anti-aging, alimenti dietetici e nutraceutici, plastiche biodegradabili il cui consumo si sta diffondendo presso tutte le fasce di consumatori.

Il concetto di utilità è definito come soddisfazione del consumatore ottenuta dal consumo di un bene per il quale si è disposti a pagare un prezzo equivalente al livello di benessere raggiunto. Per il produttore (l'imprenditore) il concetto di utilità è commisurato al profitto realizzato con la vendita del bene ad un prezzo in grado di compensare il costo di produzione. Il business viene definito: l'insieme delle strategie e delle soluzioni organizzative che permettono all'impresa di creare, sviluppare un bene innovativo in grado di imporsi in un mercato per realizzare un giro d'affari (turnover) per assorbire i costi di produzione e ricerca e realizzare un profitto equivalente al rischio di mercato. Il business stimola lo sforzo innovativo dell'impresa perché oltre al profitto consente di acquisire un vantaggio competitivo rispetto ad altre imprese per la novità dei prodotti. Altri aspetti dell'industria biotech sono le caratteristiche dei fattori capitale e lavoro impiegati che si differenziano dagli analoghi fattori della industria più tradizionale. Il capitale è un fattore di produzione costituito dalla combinazione fra capitale fisico (terreni, immobili, impianti, macchine ed altri mezzi a lunga durata), ed una cospicua quota di capitale intellettuale di coloro che formano lo staff operativo dell'impresa la cui misura è alquanto più complessa. Il capitale intellettuale incorpora una quantità rilevante di conoscenze immateriale acquisite in processi formativi di lunga durata (tre cinque anni ed oltre per acquisire la capacità di trasformare le conoscenze teoriche in tecnologie). L'attività di un lavoratore biotech non dipende solo dal numero di analisi effettuate in una giornata ma dalle attività di ricerca, dal numero di brevetti a cui ha contribuito, dal numero di pubblicazioni scientifiche, dalla partecipazione a convegni qualificati. I problemi maggiori dal punto di vista economico sono la misura della produttività dei due fattori (capitale e lavoro impiegati in produzione innovative), le modalità delle loro combinazioni e la misura del loro contributo alla formazione del valore aggiunto dell'impresa. Un altro elemento importante nell'analisi della impresa è la misura del progresso biotecnologico condizionante la produttività dei fattori[17]. La misura della produttività è uno strumento essenziale

[17] La produttività è un concetto importante nell'analisi economica. Per produttività s'intende il contributo di un fattore all'incremento della produzione totale. La rappresentazione formale è la seguente: data una funzione di produzione (y) rappresentata dal numero delle unità prodotte si può

per guidare le decisioni di investimento e per incentivare la produttività dell'azienda attraverso l'accumulo di conoscenza e di capitali. Allargando l'analisi al settore inteso come insieme di imprese dalle caratteristiche simili, l'attenzione si sposta verso i fenomeni che riguardano la concorrenza, le cause del vantaggio competitivo, la rapidità dei processi di crescita attraverso l'accumulo della conoscenza, la capacità di brevettare i prodotti derivati dalla conoscenza scientifica e immetterli in mercati competitivi.

Schumpeter (1939), descrive il legame fra economia e rivoluzioni tecnologiche affermando che una rivoluzione tecnologica implica un cambiamento dei paradigmi concettuali che precedono la realizzazione di una tecnologia che a sua volta influenzano i cambiamenti organizzativi della impresa, con ricadute sulla organizzazione del lavoro, sui rapporti fra imprese nella industria e sulle modalità di affrontare i mercati. Un nuovo paradigma tecnologico abbraccia un'intera costellazione di innovazioni tecnicamente ed economicamente intersecate che influenzano quasi tutte le industrie ed avvia un trend caratterizzante un'intera fase di sviluppo economico con cambiamenti rilevanti nella struttura delle imprese. (Freeman e Soete, 1997). In ambito biotecnologico si è verificata, a partire dagli anni '70, una profonda rivoluzione basata sull'uso di conoscenze scientifiche relative al funzionamento degli organismi biologici a livello molecolare per l'apparire delle nuove tecnologie derivate dalla genetica/genomica che hanno migliorato la capacità di intervenire sugli organismi biologici finalizzandoli alla realizzazione di prodotti utili. Il costo del sequenziamento, la principale innovazione di questa rivoluzione biotech si sta riducendo velocemente ed è passato da 100 milioni di dollari nel 2001, a circa 1.000 dollari attuali e si prevede che fra breve i i costi saranno ridotti a 100 dollari. Si menziona la nuova tecnica ricombinante definita CRISPR-Cas9 che ha sviluppato ulteriormente nuove applicazioni di editing genetico rimuovendo (in parte) le principali obiezioni etiche e legislative verso gli organismi OGM.

Le tre aree dell'economia che concorrono alla formulazione dei nuovi paradigmi di analisi del settore sono: la microeconomia, la macroeconomia e la bioeconomia, che saranno analizzate più dettagliatamente nel capitolo dedicato allo svolgimento di queste tematiche. In breve sintesi la microeconomia tratta delle teorie che stilizzano i comportamenti delle imprese, dei consumatori e del mercato in uno specifico contesto giuridico ed economico. Seguendo il

affermare che y varia in funzione del numero delle unità impiegate del fattore produttivo (x) quindi y = f(x). Per produttività totale s'intende la relazione fra variazione di quantità del prodotto (y) in rapporto con la quantità di tutti i fattori produttivi impiegati per cui TFP = $Y/(x_1, x_2, \ldots, x_n)$. Per valutare la produttività di un fattore occorre ipotizzare che gli altri fattori siano tenuti costanti e quindi la produttività del fattore x_1 è data da: $P(X_1) = y/ (X_1$, dati, $X_2 \ldots, X_n$ costanti). Di norma i due fattori principali della produzione sono il capitale (K) ed il lavoro (L). La produttività più facile da misurare è la produttività media di un fattore: PME = $Y/ (x_1)$. In ambito macroeconomico, la produttività è misurata dal valore aggiunto diviso il n° di ore lavorate o n° addetti.

modello neoclassico, viene articolata in tre principali filoni di analisi: i) a livello d'impresa, la funzione di produzione fornisce gli elementi per supportare le decisioni relative la combinazione ottimale dei fattori di produzione in base alla loro produttività e costo. Da quest'analisi sono sviluppati i filoni: i) del progresso tecnico che spiega le fonti del vantaggio competitivo; ii) l'analisi aziendale che fornisce i criteri decisionali per la pianificazione ed il controllo delle varie gestioni (tecnica, economica, di mercato, finanziaria, personale, informatica); l'analisi degli investimenti e delle relative fonti di finanziamento. A livello di settore vengono utilizzati gli schemi dell'analisi economica industriale (Industrial Organization nella terminologia americana) basata sul paradigma struttura-condotta-risultati[18]. La struttura biotech offre una dicotomia funzionale alla innovazione che ha condizionato lo sviluppo dei modelli organizzativi d'impresa nettamente differenziati dai modelli diffusi nei settori industriali più

[18] La spiegazione sulla evoluzione del settore industriale parte da due assunzioni: la prima parte dal modello tradizionale di sviluppo industriale basato sulle economie di scala che spiega come in un contesto industriale maturo alcune imprese, dotate di maggiore capacità di accumulo di capitali, siano in grado di investire maggiormente in strutture, per aumentare la capacità produttiva dell'impresa. Con maggiori quantità di prodotto essa è in grado di conseguire economie di scala cioè una riduzione di costi medi (CME = costi per unità di prodotto) che diminuiscono in base alla relazione: CME = CF/Y. Questo sviluppo di capacità produttiva impone di aumentare la produzione fino al raggiungimento della dimensione ottimale minima di produzione (DOM) alla quale corrisponde il costo medio minimo di produzione (DOM = CMEmin). In un contesto di domanda stagnante la capacità produttiva viene utilizzata fino al raggiungimento del livello di produzione equivalente alla DOM e ciò comporta l'erosione di quote di mercato da parte della grande impresa a scapito delle imprese concorrenti e ciò è responsabile della riduzione del numero di imprese e della concentrazione del settore. Il rapporto fra investimenti, capacità produttiva, economie di scala e DOM impone alle imprese di un settore industriale maturo di crescere determinando l'assorbimento o la scomparsa delle imprese minori. Statisticamente queste mutazioni di assetto industriale sono misurate dal CME e dalla concentrazione misurata con indici quali la curva di Lorenz e l'indice di Gini. La modifica della struttura industriale conseguente alla rarefazione delle imprese concorrenti porta anche a mutamenti di condotte per meglio controllare la formazione dei prezzi, la più studiata è l'oligopolio. Un metodo diffuso di imposizione dei prezzi si basa sul mark up che correla il margine di prezzo P-CME con la elasticità della domanda. La formula è $(p\text{-}CME)/p = 1/E^p$. La seconda assunzione riguarda il contesto biotech dove il potere di controllo non dipende tanto dalle dimensioni ma piuttosto dalla capacità d'innovazione che crea un vantaggio competitivo sui concorrenti e dipende essenzialmente dalle risorse immateriali incorporate nel capitale e nel lavoro. In questo caso il paradigma è rappresentato dalle conoscenze, tecnologie immateriali, capacità organizzativa, che concorrono a creare il vantaggio competitivo. L'abbassamento dei costi non rappresenta più l'obiettivo principale dell'impresa ma è il vantaggio competitivo raggiunto con le innovazioni dei prodotti funzionali al mercato. Questi fenomeni sono esaminati più approfonditamente nei capitoli successivi. Ottaviano e Puga asseriscono che i rendimenti di scala siano sempre crescenti dato che il commercio è in espansione (cioè i costi di trasporto non sono molto alti), per cui anche a parità di tecnologia, preferenze e dotazione di fattori iniziale, lo sviluppo di due imprese può divergere in base a fenomeni di agglomerazione che seguono meccanismi distinti: i) l'effetto di domanda, per cui la regione col mercato interno più vasto, avendo una maggiore produttività grazie ai rendimenti di scala crescenti, tende a divenire la regione esportatrice (home market effect); ii) l'integrazione verticale delle imprese: la rilocalizzazione aziendale produce un cambiamento sia nella domanda che nella offerta di prodotti, per cui la regione che riceve nuove imprese ne guadagna sia in termini di maggiore offerta di prodotti che di maggiore domanda.

maturi. La piccola impresa DBF (Dedicated Biotech Firm) specializzata in R&S, opera a stretto contatto con la grande impresa con la quale sviluppa stretti rapporti di complementarietà poiché alla DBF spetta di elaborare a conoscenza, mentre la grande impresa si occupa di sviluppare altre funzioni a valle della catena del valore (finanziamento della ricerca della DBF, sperimentazioni di prototipi, test di verifica, approvazione del prodotto, protezione con brevetti e sviluppo delle strategie di business per cui fra queste due tipologie d'impresa la collaborazione è in genere intensa. La rilevanza della componente immateriale della produzione riduce l'importanza delle economie di scala che dipendono da tecnologie a prevalente uso di fattori fisici di produzione responsabili dei costi di produzione. Assumono maggiore rilevanza in questo contesto i rapporti di collaborazione fra imprese grandi e piccole che consentono la trasmissione di informazioni in grado di produrre innovazioni. Tali rapporti si sono evoluti verso forme di collaborazione dove le piccole imprese godono di maggiore autonomia nella organizzazione della ricerca e le grandi imprese tendono a svolgere un'attività più congegnale di sviluppo del business. La macroeconomia ha come oggetto di studio le relazioni fra il settore biotech ed il contesto economico nazionale e internazionale. Le principali tematiche riguardano il contributo del settore biotech alla formazione della ricchezza nazionale (PIL), dell'occupazione, degli investimenti, alla bilancia commerciale e la regolazione giuridica del settore soprattutto per ciò che concerne la manipolazione del materiale biologico. Infine un ramo emergente della economia applicata alle biotecnologie è la Bioeconomia definita l'economia dell'uso sostenibile delle risorse naturali (European Commission, 2012b). Essa si estende dai settori tradizionali del primario (agricoltura, pesca, foreste, acquacoltura e selvicoltura), ma anche i settori economici di recente sviluppo quali le biotecnologie applicate a diverse attività che fanno parte della quotidianità, quali la chimica verde, un vasto campo di applicazioni che comprende il compostaggio dei rifiuti e degli scarti per la produzione di energie rinnovabili, i materiali bio-polimerici prodotti da scarti della industria lattiero-caseari, la nutraceutica da prodotti vegetali, le applicazioni genetiche alla medicina: in questo campo hanno fatto enormi progressi le tecniche del rDNA e di sequenziamento e le NGT che hanno permesso di creare vaccini in tempi molto inferiori rispetto alle tecniche tradizionali e farmacia. È stato definito il paradigma della economia circolare sostenibile capace di suggerire soluzioni per problemi concernenti il riciclo dei rifiuti trasformandoli in risorse per nuovi cicli industriali. Per favorire lo sviluppo di questo meta-settore è stato necessario aumentare l'interconnessione fra i settori, in particolare fra la filiera agro-food che fornisce la maggiore quantità di materia prima sotto forma di biomasse lignocellulosiche e residuali e la loro valorizzazione con processi chimici e microbiologici. In Italia sono stimati tre milioni di ettari di terre abbandonate che possono essere rigenerate per produrre biomassa autoctona

e/o industriale per alimentare le bio-raffinerie. I 15 milioni di tonnellate/anno di sottoprodotti e rifiuti dell'industria alimentare rappresentano un'abbondante offerta di biomassa garantita da: oltre 13 milioni di ettari di bosco, in media poco utilizzato, biomasse non alimentari (algali, posidonia ma anche microorganismi) generate nei mari italiani che possono essere valorizzate da un punto di vista chimico ed energetico.[19]

1.1.1.4. Innovazione e business biotech

La strategia di business delle imprese biotech a capitale italiano rispecchia le caratteristiche strutturali rappresentate dalla dicotomia del settore biotech ed organizzative (ricorda il paradigma struttura-condotta-performance; S-C-P che verrà ripreso ed approfondito nei capitoli successivi).

La strategia di business delle imprese DBF specializzate in R&S italiane è prevalentemente orientata alla creazione di proprietà intellettuale, protetta da brevetti sulle innovazioni realizzate Individualmente o collaborazione con altre imprese. Lo sviluppo della innovazione per il business si evolve lungo la catena del valore attraverso la messa a punto di piattaforme tecnologiche [20] intese

[19] Tre esempi di cui due tratti dal settore primario sono: i) il riciclo del siero di latte, un residuo o scarto del processo industriale di caseificazione utilizzabile per la produzione di biopolimeri (PHA, PHB) precursori di plastiche biodegradabili ad opera di batteri dedicati; ii) il riciclo delle deiezioni di allevamenti zootecnici per la produzione di metano e fertilizzanti per l'agricoltura; iii) il terzo esempio suggerisce il trattamento del FORSU (rifiuti organici solidi urbani) con processi fermentativi per produzione di biogas.

[20] La piattaforma Bioservice è stata realizzata dal Consorzio In.Bio che riunisce ENEA e l'azienda CRS con il contributo dell'amministrazione regionale e Lazio Innova, la piattaforma online punta a sostenere, attraverso il trasferimento tecnologico, uno dei distretti economici a più alto tasso di innovazione. L'attività di questa piattaforma si svilupperà su 3 filoni di ricerca: CITOFLOW, che concerne le tecniche di indagine sulle malattie genetiche; CUORESANO che raccoglie diete personalizzate per la prevenzione di fattori di rischio come la colesterolemia; MICROMAKERS che si occupa di sistemi diagnostici per il riconoscimento precoce e il trattamento mirato di infezioni ospedaliere. Altro esempio di piattaforma biotecnologica applicata è ubicata presso il Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna sede di Alghero (SS), e comprende: Laboratorio di Proteomica; Laboratorio di NMR e Imaging Molecolare; Laboratorio di Chimica Verde; Laboratorio di Genetica Molecolare; Laboratorio di Immunologia; Laboratorio di Biotecnologie Blu; Laboratorio di Biosensoristica. La Piattaforma offre la possibilità di effettuare diversi servizi per attività di ricerca e sviluppo nel settore biomarker discovery (proteomica, metabolomica e genomica) e per lo sviluppo di nuovi prodotti e servizi analitici nel settore della sperimentazione in in vitro diagnostic (immunodiagnostici, imaging molecolare, nanodiagnostica, Biosensori e nanobiosensori, sistemi genetico-molecolari). Molte start-up biotech si sono evolute come piattaforme biotecnologiche per affrontare problemi complessi di diagnostica di laboratorio, dispositivi di test, o protocolli terapeutici per malattie oncologiche o per la terapia genica. I gruppi biotech che in USA si sono evoluti in questa direzione sono: Editas Medicine (Cambridge, MA, USA), Caribou Biosciences (Berkeley, CA, USA) e CRISPR Therapeutics (Cambridge, MA, USA). Sono tutti focalizzati sullo sviluppo di una varietà di terapie basate in ultima analisi su una singola tecnologia di gene editing. CRISPR. Oxford Nanopore (Oxford, Regno Unito) ha sviluppato una tecnologia elettronica di sequenziamento del DNA basata su nanopori, utile per il sequenziamento genico, Stemcentrx (S. San Francisco, CA, USA), ha concentrato i suoi sforzi di sviluppo su specifici anticorpi monoclonali utilizzati per aggredire le cellule staminali tumorali.

come la messa in comune da parte di una o più aziende fra loro coordinate in collaborazioni miste con Università, Enti non profit ed altre strutture, di risorse materiali e intellettuali al fine di realizzare beni e servizi diversificati. A seconda della loro specializzazione si possono individuare: i) piattaforme tecnologiche per la realizzazione di prodotti (product company, platform company); ii) piattaforme commerciali specializzate nella vendita di prodotti e servizi (product/service company) ed alla loro protezione brevettuale; iii) piattaforme bioinformatiche per la gestione dei dati di R&S per applicazioni varie. Le DBF sono in genere unità gestite individualmente, focalizzate su un singolo prodotto, le platform sono gestite da gruppi d'impresa e se non sussistono sostanziali vincoli normativi, possono rapidamente evolvere dalle fasi di progettazione, test e realizzazione del prodotto/servizio.)[21]. Le imprese che collaborano nelle piattaforme svolgono attività complementari nella produzione di beni e servizi richiesti da altre imprese (technology company). In questo panorama molto articolato si inseriscono anche le imprese che attuano modelli di business misti in cui lo sviluppo di una piattaforma proprietaria ha il compito di combinare più tecnologie abilitanti. Fra le imprese che si sono costituite a partire dal 2010 in Italia è aumentata l'incidenza percentuale di quelle che operano prevalentemente nei settori: produzione e diagnostica alimentare (+55%); processi industriali legati alla chimica verde e alla produzione di energia (+34%); tutela, monitoraggio e ripristino ambientale (+17%). Le realtà produttive di piccola dimensione e ad alta intensità di ricerca (DBF) sono fondamentali nel processo di innovazione in collaborazione con Università ed Enti non profit che alimenta le attività dei grandi gruppi biotech (GGB), in un sistema di ricerca sempre più "collaborativa" e connesso in rete. Quasi un'impresa su due a controllo italiano dedicata alle biotecnologie risulta essere generata da uno spin-off da parte di una università e quasi l'80% collabora con Istituzioni pubbliche di ricerca. (Assobiotech, 2018). Ricalcando perlopiù la distribuzione territoriale dei Dipartimenti universitari, dei Centri di ricerca e dei Parchi Scientifici e Tecnologici (PST), gli spin-off della ricerca pubblica hanno dato vita a veri e propri hub di innovazione diversi dai tradizionali cluster biotecnologici. Le componenti della conoscenza e della generazione di tecnologie (technology spillovers) derivanti da processi di agglomerazione spaziale sono state ritenute responsabili del progresso biotech originato dall'effetto storico dell'iniziale specializzazione in un dato settore caratterizzato dalla presenza di imprese high-tech, la cui vicinanza ha favorito l'aggregazione attraverso i meccanismi di scambio delle conoscenze sviluppate dalle tecnologie ICT. Gli spin-off industriali derivati dall'università o da imprese biotech hanno concentrato la propria attività soprattutto nel settore della salute umana e della chimica verde, mentre assai più trasversale è l'ambito di

[21] ENEA, 2016 http://www.biocam.eu/public/20170206112300_0.pd

interesse degli spin-off originati da Istituzioni pubbliche di ricerca. L'analisi delle modalità con cui le imprese coinvolte nel settore delle biotecnologie in Italia sviluppano il processo innovativo, mette in luce il ruolo sinergico svolto dalla dotazione di risorse interne, combinate alle risorse generate nei rapporti di collaborazione con la ricerca pubblica, con le imprese che operano nelle tecnologie e nel marketing. L'analisi per dimensioni evidenzia differenze di comportamento circa le collaborazioni con Istituzioni pubbliche di ricerca: il 54% delle aziende con meno di 50 addetti collabora, mentre per le imprese di maggiori dimensioni si riduce al 47%. Le collaborazioni con altre imprese o soggetti sono ritenute rilevanti rispettivamente dal 41 al 60% delle aziende con almeno 50 addetti e si riduce dal 21 al 40% nel caso di aziende di minori dimensioni. La costituzione di spin-off, da parte di Università ed Enti Pubblici di Ricerca (EPR), ha rappresentato una delle componenti fondamentali attraverso cui queste stesse Istituzioni hanno condotto l'attività di valorizzazione e di trasferimento tecnologico (TT) del proprio know-how al sistema delle imprese spesso nell'ambito di un cluster specializzato.

1.1.1.5. Conversione della conoscenza scientifica in attività di business

Nella fase iniziale di sviluppo biotech, ricerca scientifica ed attività d'impresa procedevano secondo due distinte traiettorie. La prima è segnata dalla R&S con la ricerca di base senza apparenti finalità applicative destinata a produrre conoscenza, prevalentemente di tipo teorico, era svolta da Università, istituzioni governative, stazioni sperimentali, soggetti non profit. Esse perseguivano due missioni: la prima consistente nell'ampliamento delle conoscenze di base dalle quali elaborare successivamente le ricerche applicate e lo sviluppo tecnologico; la seconda indirizzata alla divulgazione del metodo scientifico (fondato sull'apprendimento teorico attraverso l'insegnamento di livello superiore). La seconda traiettoria era rappresentata dall'impresa tradizionale consistente nello sviluppo applicativo di tecnologie, per la produzione di prodotti in un contesto di lenta evoluzione del progresso biotech. A partire dagli anni '70 a seguito della rapida evoluzione del settore biotech si è assottigliata questa distinzione, favorendo le opportunità di business offerte dall'accorciamento della distanza fra ricerca teorica ed applicata con conversione delle conoscenze scientifiche in tecnologie atte alla realizzazione di prodotti biotech per il mercato. A loro volta i vari enti non profit incaricati di svolgere attività di ricerca di base e di insegnamento sono diventati sempre più spesso coinvolti in attività di business con la progettazione di nuove applicazioni, protette da brevetti, e cessione di licenze sui loro diritti d'uso. Questa evoluzione è stata sancita ufficialmente nel 1980 in USA con l'approvazione del Bay Dole act che ha autorizzato le Università a brevettare i prodotti delle loro scoperte. Tali Università, operando con contratti federali, nel solo periodo tra il 1993 e il 2000, hanno depositato circa 20.000

brevetti in USA. Gli uffici di trasferimento tecnologico delle università hanno accelerato l'approvazione di licenze e brevetti e facilitato la collaborazione con i venture capitalist nel reperimento di risorse monetarie per ricerche suscettibili di business. Il modello di sviluppo biotech attuale è caratterizzato dalla combinazione di tre elementi: i) trasferimento di innovazioni dalle Università al settore privato attraverso la creazione di nuove imprese nella forma di start up e spin off avviati all'interno dei centri di ricerca; ii) la gestione del rischio stimolando la partecipazione al capitale d'impresa da parte di terzi attraverso i venture capitalist, il crowdfunding ed altro forme di finanziamento quali l'azionariato pubblico, i fondi d'investimento. Una cospicua quota di profitto viene reinvestita in attività di R&S, il rimanente è utilizzato per finanziare i progetti di R&S: investitori, scienziati, università, finanziatori; iii) il mercato della conoscenza ha consentito alle giovani imprese dedicate alla ricerca di cedere la loro proprietà intellettuale in cambio di finanziamenti dall'acquisto di azioni, royalties, brevetti. In USA, nella 1a fase di sviluppo biotech i prodotti commercializzati dalle società Amgen, Biogen Idec, Cetus, Chiron, Genentech e Genzyme consistevano in proteine estratte da animali o cadaveri. La facilità di produrre queste molecole con la tecnologia rDNA ha alimentato in modo esagerato le attese di scienziati, manager, banchieri e speculatori fondate sulla facilità di realizzare qualunque prodotto biotech. Il successo iniziale di alcuni ormoni sostitutivi geneticamente ottenuti con tecniche rDNA quali insulina, ormone della crescita umano, fattore VIII della coagulazione (per trattare l'emofilia), interferone, anticorpi monoclonali ed altri sembravano supportare queste attese. Purtroppo non era stato considerato il lungo periodo di gestazione di queste tecniche compiuto nelle università con finanziamenti pubblici. I successivi tentativi nella produzione di prodotti biotech hanno evidenziato le difficoltà di creare facilmente innovazioni di interesse per il business. La produttività industriale è cresciuta a ritmi inferiori alle previsioni ed Il costo medio di ricerca e sviluppo per ogni nuovo farmaco lanciato da un'azienda biotech non si è mostrato significativamente diverso dal costo medio dei prodotti realizzati con metodi tradizionali. È statisticamente accertato che solo uno su circa 6000 composti sottoposti a verifica (lead) arriva sul mercato e solo il 10%-20% dei candidati ai farmaci che hanno iniziato le sperimentazioni cliniche sono poi approvati per la vendita. I venture capitalist nel loro intervento hanno un orizzonte temporale medio periodo valutabile in circa tre anni, in nessun caso arrivano ai dieci o dodici anni che è il periodo di tempo pianificato per completare per esempio la pipeline del farmaco. Inoltre, poiché sorge la necessità di diversificare il rischio, nemmeno i maggiori fondi di finanziamento possono permettersi di immobilizzare somme così rilevanti in qualsiasi start-up. Finanziamento: secondo la National Venture Capital Association, l'investimento medio in un'impresa biotech si aggira dai tre ai venti milioni di dollari, assolutamente inferio-

re all'investimento di circa 800 milioni $ fino a oltre 1 miliardo $ spesi nell'arco di 10-12 anni per lo sviluppo di un farmaco nuovo. La protezione dall'imitazione con brevetto è di venti anni che garantisce una posizione di monopolio sul mercato; in questo periodo debbono essere realizzati i ricavi necessari a coprire le spese d'investimento della pipeline. Nel tempo le imprese biotech hanno imparato a valutare il rischio di un progetto biotech adottando modelli di business più cauti utilizzando molecole già conosciute e trasformandole "cosmeticamente" per proporle ai mercati come novità brevettabili. Secondo Pisano (2006), nei suoi 30-40 anni di vita l'industria biotech ha attratto oltre 300 miliardi di dollari impegnati in prevalenza nello sviluppo di nuovi farmaci. Si riteneva che le nuove imprese emergenti DBF, liberate dai legami di dipendenza con i tradizionali colossi farmaceutici, fossero più abili nel cogliere le opportunità della R&S focalizzando le loro ricerche su prodotti per mercati emergenti della oncologia della salute e della nutraceutica incrementando il numero delle innovazioni attraverso legami di più stretta collaborazione con le università ed i centri di ricerca. Queste aspettative erano particolarmente elevate nel campo medico-farmaceutico dove il successo della Genetech aveva fatto sperare in consistenti progressi nella riduzione dei tempi di realizzazione delle varie filiere biotech. Nonostante il successo commerciale della Amgen e Genetech e lo sviluppo biotech, la maggior parte delle aziende non è riuscita ad accelerare significativamente i tempi di sviluppo delle innovazioni. Negli ultimi 20 anni, sono state condotte ricerche approfondite sulle strategie, struttura, prestazioni ed evoluzione delle filiere biotech con l'obiettivo di imitare i successi dei modelli gestionali del settore informatico (ICT). Si è osservato che i modelli imprenditoriali/manageriali che funzionavano bene per l'industria informatica un settore che presenta analogie con le biotecnologie (software di programmazione, trattamento dati, simulazioni e piattaforme), non hanno funzionato altrettanto bene nel biotech. Le cause sono state ricercate nelle differenze fra i percorsi non lineare del biotech[22] e quelli più prevedibili della ICT. I percorsi della industria biotech sono rappresentati da: i) partecipanti del settore (start-up, aziende consolidate, laboratori no-profit, università, finanziatori, specialisti e tecnici di laboratorio, clienti); ii) le istituzioni che collegano questi soggetti (mercati del capitale, della proprietà intellettuale, dei prodotti); iii) le regole che governano ed influenzano lo sviluppo di relazioni fra soggetti che operano in mercati spesso imperfetti a causa di informazioni incomplete ed asimmetriche per regolamenti, presenza gruppi corporativi, comportamenti monopolistici dovuti ai diritti di proprietà intellettuale. Per il successo biotech si richiede che il modello organizzativo focalizzato sul business dell'innovazione venga adottato estensi-

[22] Il percorso lineare è caratterizzato dalle tappe: scienza di base – scienza applicata – industrializzazione – business.

vamente dalle imprese ad eccellere in tre modi: i) capacità di gestire il rischio e premiare la propensione al rischio da parte di coloro che finanziano processi a lunga maturazione con elevate probabilità di fallimenti; ii) integrare le competenze e le capacità di un ampio spettro di discipline; iii) sviluppare le conoscenze relative la organizzazione dei processi industriali svolti a più livelli tenuto in un contesto caratterizzato dalla frammentazione industriale, dalla distribuzione asimmetrica delle informazioni e dalla protezione dei diritti di proprietà sulle opere d'ingegno. I rendimenti finanziari della biotecnologia variano notevolmente secondo le modalità di organizzazione delle imprese, i tempi di sviluppo della innovazione, gli investimenti disponibili e l'assetto istituzionale. Un investitore che avesse acquistato un pacchetto misto di titoli biotech nel 1980 e venduto nella seconda metà del 1999 avrebbe realizzato un rendimento molto interessante approfittando della bolla speculativa che si sviluppò sulla genomica. Un modo semplice per valutare la convenienza dei rendimenti finanziari è la differenza fra l'IPO (valore della offerta pubblica iniziale) di aziende biotecnologiche rispetto il valore finale delle azioni realizzato dopo certo periodo di tempo. L'Investitore che avesse acquistato le 340 IPO biotech tra il 1979 e il 2000 e che avesse detenuto tali azioni fino al gennaio 2001 avrebbe realizzato un rendimento medio annuo del 15%, una performance buona ma non ottima considerando il rischio insito nella perdita di valore di certi titoli biotech (ed il costo di opportunità di investimenti alternativi meno rischiosi). La figura 1.1 mostra l'evoluzione annuale del giro d'affari complessivo del settore ed il risultato operativo netto prima degli ammortamenti nel periodo fra il 1975 al 2004. Mentre il turnover è cresciuto esponenzialmente (come potremmo aspettarci in un'industria emergente), la redditività è stata piatta ed i livelli di profitto sono stati praticamente nulli nell'arco del periodo osservato. Inoltre, il quadro diventa ancora peggiore se si osservano i risultati inserendo o togliendo dal campione la società più redditizia, l'Amgen. Senza Amgen, l'industria biotech ha subito nel complesso perdite costanti nel corso della sua storia anche escludendo dal campione le imprese private, la maggior parte delle quali ha realizzato perdite dall'investimento[23].

Il mercato biotecnologico offre sbocchi diversificati per generare valore da:

1) prodotti commerciali: biofarmaceutici, bio-servizi, bioagricoltura, bio-industria, bioinformatica;
2) tecnologie: fermentazione, ingegneria dei tessuti, rigenerazione, tecnologia PCR, nano-biotecnologia, cromatografia, sequenziamento del DNA, analisi del genoma cellulare;
3) cessione di diritti relativi a licenze su innovazioni, tipo royalties e brevetti;

[23] Questa analisi è basata sul flusso di cassa lordo e non sul reddito netto, pertanto, non è stato considerato il deprezzamento, che rappresenta il costo di sostituzione del capitale fisico nel tempo.

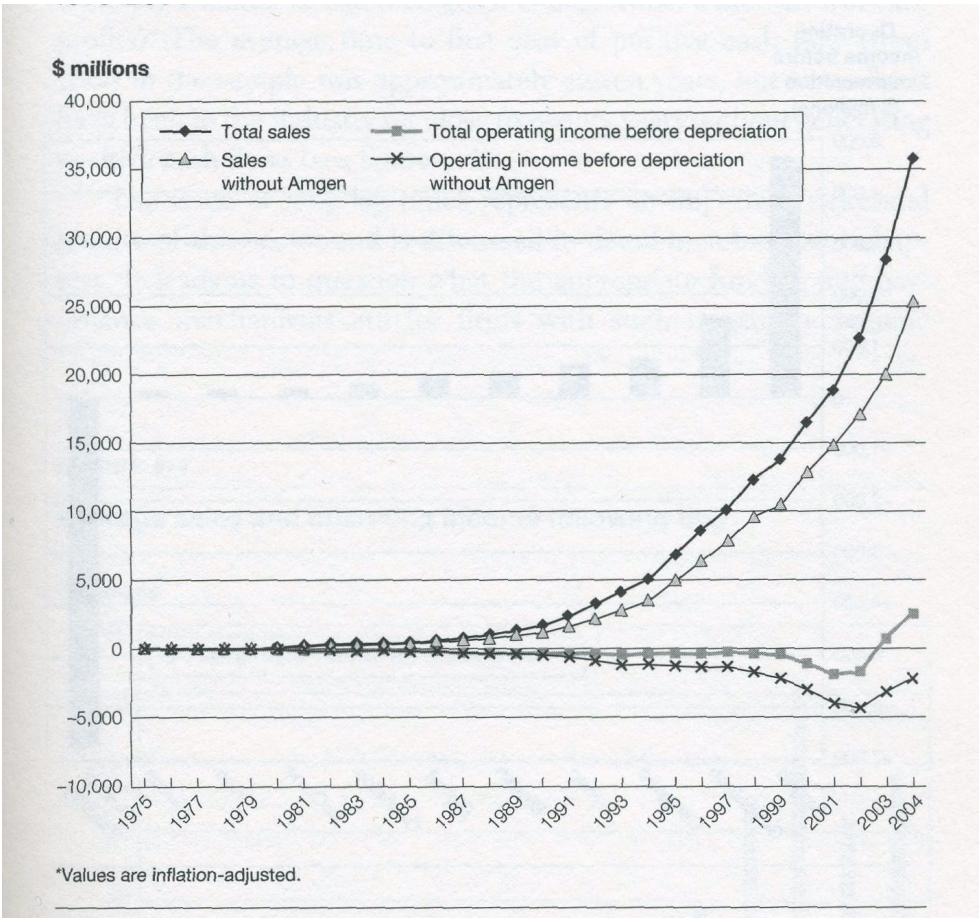


Figura 1.1. Industria biotech: turnover e profittabilità con e senza Amgen. Fonte Pisano (2006)

4) quotazione del capitale azionario sul mercato borsistico;
5) vendita, cessione o acquisizione di nuove attività con operazioni di fusione ed acquisizione.

Le dimensioni economiche del mercato biotech sono state valutate in USA pari a 399,4 miliardi di $ nel 2017 e si prevede un tasso annuo di crescita composto (CAGR) del 9,9% nel periodo fra il 2018 ed il 2024. Inoltre, l'aumento della domanda di prodotti agricoli e di servizi biotecnologici nella ricerca clinica e farmaceutica sosterranno la crescita dell'industria biotecnologica. L'incidenza di malattie croniche come il diabete, patologie oncologiche, processi infiammatori, errori genetici del DNA, disfunzioni cardiache dovute a processi metabolici errati, farmacoresistenza, pandemie crescenti alimenteranno la domanda di prodotti biotecnologici nei prossimi anni. Secondo la International Diabetes

Federation, nel 2017 il diabete ha colpito più di 425 milioni di persone in tutto il mondo e si stima che tale valore salirà a 629 milioni entro il 2045. I rischi associati ad informazioni genetiche distorte o vincoli istituzionali imposti su prodotti geneticamente modificati e terapie geniche possono ostacolare la crescita del business biotech nei prossimi anni. La bio-farmacia è il segmento dominante con una quota di ricavi sull'intero settore biotecnologico valutato nel 61,7% nel 2017. Si prevede che crescerà nei prossimi anni per il crescente utilizzo di proteine bio-ricombinanti in diversi vaccini. Il segmento di ingegneria e rigenerazione dei tessuti ha raggiunto un valore di 123,4 miliardi di dollari nel 2017 e si prevede che mostrerà una tendenza simile durante il periodo di previsione. Il segmento della tecnologia PCR è aumentato per la crescente diffusione nella riproduzione di tratti di DNA per svariate applicazioni e si prevede che crescerà ad un tasso del 9,3% annuo.

1.1.1.6. Sviluppo della industria biotech

A partire dal 1953 anno in cui viene datata la storica scoperta della struttura a doppia elica del DNA, da Watson e Crick, straordinari progressi sono stati compiuti nell'avanzamento delle conoscenze teoriche sulla biologia molecolare e sulla messa a punto di nuove tecnologie, piattaforme biotecnologiche e modelli di business. Ciò ha comportato una sostanziale riduzione dei costi ed importanti ricadute economiche ed occupazionali, aprendo la strada allo sviluppo della moderna biologia sintetica[24]. L'aspetto fortemente innovativo delle biotecnologie consiste nella conversione delle conoscenze scientifiche sulla struttura del DNA, sulle tecnologie di ri-codificazione del DNA (rDNA: sequenziamento, sintesi, editing) per la ri-programmazione del materiale genetico di un organismo ospite eterologo, con i tratti genetici di un soggetto donatore, creando nuovi costrutti genetici atti a modificarne le funzioni biologiche originarie. (Cohen et al, 1973).

Queste inserzioni mirate di tratti di DNA provenienti da altri organismi avvengono tipicamente tramite plasmidi, molecole circolari di rDNA trasportate da vettori, o con l'inserimento diretto nel genoma dell'ospite usando la naturale capacità delle cellule di scambiare il DNA o con tecniche che creano rotture nel doppio filamento nel genoma, permettendo l'incorporazione del DNA esogeno e capaci di replicarsi nel genoma dell'ospite. Una seconda tecnica che si è diffusa, nota come fusione cellulare o ibridoma, combina in una unica cellula le caratteristiche desiderabili di diversi tipi di cellule. Questa tecnica è stata utilizzata per incorporare i caratteri dell'immortalità e della rapida proliferazione di alcune cellule tumorali per indurre la produzione di anticorpi monoclonali utili

[24] Nel 2012 le entrate interne complessive derivanti da attività biotecnologiche, generate da organismi geneticamente modificati (GE), ammontavano ad almeno 324 miliardi di $e sono cresciute ad un tasso (CAGR) del 5% del PIL degli Stati Uniti (Carlson, 2016).

da cellule specializzate del sistema immunitario. La linea cellulare risultante si è dimostrata in grado di produrre elevate quantità di anticorpi monoclonali prodotti dalla progenie, o cloni, di un singolo ibridoma cellulare. Il nome dell'anticorpo termina con un suffisso, che varia in base al tipo di anticorpo monoclonale: MAb per anticorpi di origine murina; ximab per anticorpi di natura chimerica con percentuale di amminoacidi di origine murina pari a circa il 34% del totale, mentre la restante parte è di origine umana; zumab, anticorpo umanizzato, ovvero con struttura amminoacidica di origine murina pari al 5-10% del totale. Essi si sono dimostrati estremamente efficaci in applicazioni di biochimica, biologia molecolare, diagnostica, lotta al covid. Nella seconda metà degli anni '70 iniziano a diffondersi le tecniche derivate dalla ricombinazione del DNA, si moltiplicano gli esempi di clonazione, si sviluppano le librerie genetiche sul sequenziamento del DNA[25]. Il successo commerciale degli anni '70 degli ormoni fra cui insulina e ormone della crescita ottenuti con la tecnica rDNA di Boyer decretano il raggiungimento della maturità anche economica delle biotecnologie, intesa come capacità di generare profitti attraverso tecnologie basate sull'rDNA. Il salto biotech degli anni '70 è rappresentato dalla ingegneria genetica del DNA ricombinante (rDNA) che succintamente può essere descritta: dalla cellula di un organismo donatore, viene isolato il tratto genico di interesse ed inserito, con o senza modificazioni, all'interno di cellule dell'organismo ospite che può essere geneticamente anche molto lontano dal donatore.

Vengono così superate le naturali barriere biologiche che impediscono la fecondazione fra specie diverse ed il corredo genetico modificato è in grado di codificare nuove proteine secondo la sequenza del DNA ricombinato. Un esempio sono i batteri capaci di produrre farmaci, di trasferire a piante e a animali geni estranei alla specie in grado di migliorare le caratteristiche produttive, organolettiche, di resistenza ad agenti patogeni, di far produrre ad animali proteine" umanizzate" in tessuti ed organi trapiantabili nell'uomo, di correggere difetti genetici responsabili di quattro mila malattie ereditarie (terapia genica; ii) la Chimica combinatoria: raggruppa un insieme di tecniche che, ancorando su una superficie numerose alternative molecolari, permette di ottenere in parallelo molte reazioni chimiche facendo reagire una stessa sostanza con diverse molecole. Essa permette di identificare un particolare composto all'interno di un vasto insieme di prodotti; iii) Tecniche antisenso: permettono di agire sugli acidi nucleici allo scopo di inibire la fabbricazione di proteine. Inserendo nel-

[25] Quando un DNA genomico viene estratto dalle cellule di un organismo, tagliato con un enzima di restrizione e la popolazione dei frammenti di DNA ottenuti viene clonata in vari vettori, si ottiene una collezione di cloni, contenente almeno una copia di tutte le sequenze di DNA presenti nel genoma. Tale collezione è definita libreria genomica o genoteca. Imparentate alle genoteche genomiche sono le genoteche di DNA complementare (cDNA), dette anche "genoteche di espressione", collezioni di cloni contenenti molecole di DNA copiate dagli mRNA isolati dalle cellule. Il cDNA viene ottenuto mediante la reazione di retro-trascrizione.

le cellule molecole di acido ribonucleico (RNA) o filamenti di DNA antisenso si interrompe la sequenza molecolare grazie alla quale un determinato gene esprime una molecola proteica. Questa tecnica si sta rivelando promettente nella terapia di malattie genetiche, malattie infettive e tumori; iv) Clonazione: tecnica che consente di creare una copia identica di un organismo prelevando dai tessuti una singola cellula somatica. Da questa si estrae il nucleo con tutto il materiale genetico che contiene e lo si trasferisce ad una cellula uovo, privata del nucleo originale, proveniente da una femmina della stessa specie. L'uovo così modificato viene impiantato nell'utero della femmina che genererà un clone, vale a dire una copia fedele del soggetto donatore del nucleo; v) Biolistica: tecnica che prende spunto dalla fusione delle parole "biologia" e "balistica", in quanto bombarda le cellule delle piante da modificare, in genere monocotiledoni come il grano, il mais e il riso, con minuscole biglie d'oro ricoperte con i geni che si vuole inserire. Le cellule sopravvissute che sono riuscite ad acquisire i nuovi geni daranno origine a piantine transgeniche; vi) Il gene drive è una tecnologia di ingegneria genetica che propaga una particolare suite di geni attraverso una popolazione, alterando la probabilità che un allele specifico venga trasmesso alla prole secondo la probabilità naturale del 50%. Le unità genetiche possono sorgere attraverso una varietà di meccanismi. La tecnica può impiegare l'aggiunta, l'eliminazione, l'interruzione o la modifica dei geni. Il gene drive si applica solo le specie sessualmente riproducenti, pertanto sono esclusi virus e batteri. Le applicazioni sono state proposte in particolare per insetti che veicolano agenti patogeni (in particolare le zanzare che trasmettono la malaria, la dengue e gli agenti patogeni di zika), controllando le specie invasive o eliminando la resistenza agli erbicidi o ai pesticidi. Nel corso degli anni '90 un certo numero di tecnologie complementari alle biotecnologie, le così-dette tecnologie abilitanti (KET), hanno iniziato a fondersi in un insieme coerente ed efficace di biotecnologie per sviluppare nuove applicazioni. Altre importanti innovazione sono state messe a punto con le tecniche di screening ad alto rendimento (HTS) e la sperimentazione "in silicio" tramite data-base e simulazioni che hanno permesso di sequenziare interi genomi in tempi ridotti. La nascita di sofisticati strumenti bio-informatici quali i chip di DNA, strumenti statistici ed informatici di analisi e traduzione di dati genetici per il sequenziamento e la simulazione spaziale della struttura delle proteine e la modellizzazione di elementi combinati (per rendere la ricerca e lo sviluppo biotech più veloce ed economica), strumenti diagnostici e di osservazione diagnostica per immagini tridimensionali, rappresentano gli sviluppi biotech in rapida evoluzione. L'accumulo di conoscenze velocizzato con la rapida estensione delle reti ed internet e lo sviluppo di strumenti biotecnologici di programmazione genetica accelerano la scoperta di nuove opportunità commerciali di prodotti derivati dalle biotecnologie le cui potenziali ricadute investono gli ambiti delle scienze alimentari, veterinarie, la

nutrigenomica, la medicina e la farmacologia e le scienze ambientali. La tecnica genetica messa a punto in tempi recenti, nota come CRISPR-Cas9, (Doudna e Charpentier, 2014) è stata perfezionata al punto che un singolo RNA (l'RNA guida) può dirigere il taglio con estrema precisione della proteina Cas9 su una sequenza bersaglio di un dato genoma. Ciò ha reso più facile indirizzare il taglio del DNA in una specifica posizione del DNA per creare prodotti biotecnologici mirati. Gli sviluppi delle biotecnologie rappresentano un nuovo ramo della industria manifatturiera che usa in modo massiccio fattori immateriali di produzione e nella fattispecie i contributi nel progresso sulle conoscenze omiche per realizzare prodotti utili. Con tecnologie informatiche, la scoperta scientifica di una specifica funzione biologica suscettibile di interesse commerciale viene rapidamente divulgata ad altri settori moltiplicando le possibilità di sfruttamento commerciale della innovazione.

La finalità delle biotecnologie consiste nel realizzare attività su scala industriale per sviluppare attività di business in grado di aumentare il valore aggiunto delle risorse impiegate per finanziare i costi, gli investimenti in ricerca, distribuire profitti ed incentivi a coloro che partecipano alle attività biotech. Una seconda considerazione riguarda la rapidità di ingegnerizzazione dei bio-processi e la loro conversione su scala industriale (scale up) raggiungendo più velocemente il volume di produzione necessario ad assorbire i costi di produzione e di ricerca. Le recenti tecniche di immobilizzazione di cellule o enzimi, il taglio degli acidi nucleici, lo sviluppo di nuovi bio-reattori, la realizzazione di piattaforme biotech con automazione del laboratorio e gli sviluppi della bioinformatica, hanno modificato il lavoro di ricerca effettuato nei laboratori utilizzando schemi statistici e bioinformatici per valutare la significatività dei risultati dei metodi randomizzati dedicati alla ricerca di nuovi prodotti utili [26] (vedi Cap. 2). Nel prossimo decennio, il vantaggio competitivo della biotecnologia è destinato ad aumentare ulteriormente con gli sviluppi delle tecnologie abilitanti (KET) e la loro progressiva integrazione[27], per promuovere l'innovazione biotecnologica

[26] L'utilità in senso economico è definita la capacità di un bene di soddisfare i bisogni espressi e inconsci di un consumatore disponibile a pagare un prezzo equivalente al livello di soddisfazione ottenuto dal bene.

[27] Secondo la definizione di Horizon 2020, le KET conosciute in italiano come "tecnologie abilitanti fondamentali" secondo la commissione europea sono tecnologie caratterizzate da un'alta intensità di know-how e associate ad elevata intensità di R&D, a cicli d'innovazione rapidi, a consistenti spese di investimento. Sono state identificate sei tecnologie: micro e nanoelettronica, nanotecnologia, materiali avanzati, biotecnologia industriale, fotonica e tecnologie di produzione avanzate che combinate fra loro hanno determinato un salto tecnologico significativo. Possiedono una rilevanza sistemica perché sono utilizzate in tutti gli stadi della catena del valore del sistema produttivo e hanno la capacità di innovare i processi, i prodotti e i servizi in tutti i settori economici e industriali. I paesi e le regioni in grado di sfruttare pienamente le KET sono fra i più avanzati nei processi di reindustrializzazione, nell'applicazione di tecnologie innovative per contenere i cambiamenti climatici, proponendo biotecnologie sostenibili ed attivando processi virtuosi di economia circolare. La Commissione sta lavorando su una vasta gamma di iniziative come parte di una strategia globale per aumentare la

mirata ad un più avanzato sviluppo industriale in grado di sostituire efficacemente l'era delle fonti fossili con le energie rinnovabili da fonte biologica.

La biotecnologia come nuovo ramo della industria manifatturiera è in realtà un meta-settore in cui convergono diverse tecnologie, la cui produttività viene implementata con le soluzioni offerte dalla "science based Industry"[28]. La creazione di valore economico dalle attività biotech è la risultante della combinazione di soggetti che operano secondo una organizzazione di network in cinque aree fra loro integrate: scientifica, biotecnologica, business, finanza ed istituzioni. Queste tecnologie sono in grado di generare nuove applicazioni attraverso la realizzazione di sistemi biotecnologici complessi dedicati a routinizzare ed automatizzare i processi produttivi e renderli scalabili.

1.2 Le origini della industria biotech

L'approccio economico manageriale della industria biotech nasce da una consolidata tradizione di partenariato fra il venture capital fornitore di risorse finanziarie e l'impresa gestita con inedite figure di scienziato imprenditore. Questa collaborazione ha consentito l'inizio dello sviluppo della industria high-tech e successivamente ha contribuito a sviluppare il biotech che alcuni considerano la fase successiva della industria informatica della Sylicon Valley per le similitudini nella programmazione e nella evoluzione dell'impresa. Una caratteristica del modello di sviluppo è l'aggregazione delle imprese in cluster localizzati in aree geografiche definite. In USA si annoverano cluster nell'area di Boston e nella Bay Area di San Francisco[29], supportate dallo straordinario bagaglio di conoscenze scientifiche sviluppate da prestigiose istituzioni universitarie quali: Boston, Harvard, San Francisco e Stanford. Un'altra caratteristica dello sviluppo biotech è il connubio fra scienza e-business: emblematico è l'in-

diffusione delle KET sostenendone gli investimenti. L'Osservatorio KETs aiuta le piccole imprese ad accedere alle piattaforme tecnologiche dedicate, allo sviluppo di grandi progetti industriali.

[28] Assobiotec, Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie, rappresenta le imprese biotech, parchi tecnologici e scientifici operanti in Italia nei diversi settori di applicazione del biotech: salute, agricoltura, ambiente e processi industriali. L'Associazione riunisce realtà diverse, per dimensione e settore di attività, che trovano una forte coesione nella vocazione all'innovazione e all'uso della tecnologia biotech Assobiotech, costituita nel 1986 all'interno di Federchimica, fa parte di Confindustria ed è socio fondatore di EuropaBio, l'Associazione Europea delle Bioindustrie e di ICBA, l'International Council of Biotechnology Association. In Italia è socio fondatore, attraverso Federchimica, del Cluster Nazionale delle Scienze della Vita ALISEI e del Cluster Nazionale della Chimica verde SPRING. Partecipa costantemente a attivamente ai lavori dei Cluster Blue Growth e del Cluster Agrifood Nazionale (CLAN).

[29] La San Francisco Bay Area, nel Sud della California, ospita numerose start-up e società internazionali specializzate in tecnologia ed importanti istituzioni universitarie: Stanford, Università di California che interagendo fra loro formano un hub di conoscenza straordinario. La più importante analogia fra ICT e biotech è la programmazione genetica di operazioni codificate geneticamente mediante istruzioni sequenziali a quattro basi responsabili della sintesi proteica.

contro fra lo scienziato Herbert Boyer ed il venture capitalist Robert Swanson che si sono accordati per creare una impresa dedicata allo sviluppo commerciale della nuova tecnologia del DNA ricombinante (rDNA). Dalla collaborazione scientifico-finanziaria nasce la prima impresa dell'era moderna del biotech, la Genentech (Genetic engineering technology) fondata nel 1976 a San Francisco. Il successo commerciale dei prodotti realizzati con la nuova tecnologia del rDNA crea molte aspettative sulla nascita di un nuovo filone industriale. Nel 2009 la Genentech viene acquisita dal gruppo farmaceutico Roche per la cifra di 47 miliardi $. Da questo esempio si evincono le sei componenti che caratterizzano il nuovo modello di economia industriale:

1) attività industriali innovative con forti contenuti immateriali derivate da conoscenze scientifiche approfondite. Le imprese biotech ed in particolare quelle dedicate esclusivamente alle attività biotech (DBF) sono caratterizzate da un'intensa attività di scambio di nozioni della R&S, facilitate dal network di collaborazioni scientifiche e tecnologiche con università, enti di ricerca, laboratori pubblici e privati, ecc.[30]. Nella figura 1.2 si riportano le tendenze di investimento in risorse finanziarie rilevato dall'OCSE nel periodo 06-16;

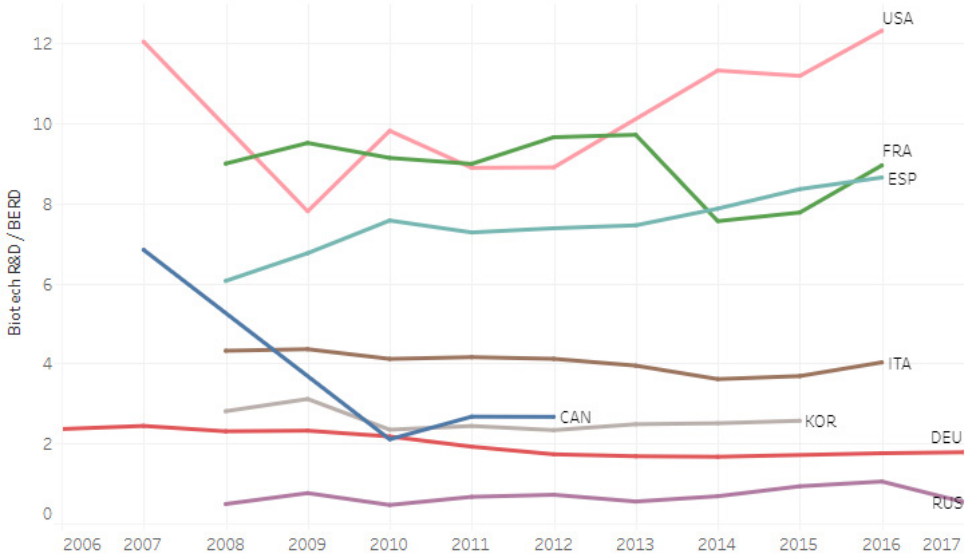


Figura 1.2. Il trend d'investimento in R&S espresso in % del giro d'affari totale in alcuni paesi UE. Fonte OCSE (2016)

[30] Secondo l'European Digital Forum Crowdsourcing Network, 2016, l'Italia sta al secondo posto per tasso di adozione delle misure di incentivazione all'imprenditorialità (European Digital Forum Crowdsourcing Network, 2016) http://www.chimicare.org/blog/metodi-e-approcci/dna-ricombinante-ed-enzimi-di-restrizione/

2) avvio dell'impresa in forma di start up che può durare da tre a cinque anni, durata media del finanziamento del venture capitalist, a cui segue la quotazione in borsa (IPO), con collocazione dei titoli azionari su un mercato regolamentato, con la consulenza di un advisor strategico, che prepara lo studio di convenienza ed il business plan per la quotazione. Vengono decise le modalità dell'offerta pubblica basata sul numero di azioni da collocare, la quantità di azioni di nuova emissione e di azioni vendute dagli attuali azionisti, tempi della quotazione in borsa e la individuazione di un range di riferimento del prezzo di offerta. Le possibili forme di collocamento delle azioni sono: book building, offerta a prezzo fisso ed asta. Fra queste la book building è la più utilizzata in Italia. A seguito della quotazione vengono individuati i collocatori dei prodotti finanziari, viene emesso il prospetto informativo, definito il prezzo finale e collocati i titoli azionari. Con la IPO muta la forma proprietaria, nelle decisioni aziendali, pesa maggiormente la composizione della compagine azionaria maggiormente orientata al business. Mentre gli azionisti controllanti si cautelano dall'indebolimento della loro posizione di influenza nell'impresa a seguito dell'ingresso in Borsa, i titolari dell'impresa vorrebbero evitare la presenza di altri soggetti decisori (azionisti, imprese acquisitrici, titolari di fondi d'investimento e di capitali finanziari) che portano inevitabilmente ad una separazione fra proprietà e controllo dell'impresa con sorgere di conflitti fra i diversi portatori di interessi (stakeholders) che condizionano negativamente i risultati di gestione ed i futuri progetti di sviluppo. Altri imprenditori più orientati al rischio ed alla innovazione sono lieti di accogliere fra gli azionisti i fondi di investimento (società finanziarie, venture capitalist) che assicurano i flussi di risorse liquide, il reperimento di informazioni, le analisi sul potenziale valore dell'impresa (research coverage) e possono introdurre strumenti efficaci di gestione, controllo e monitoraggio della gestione e delle possibili strategie di crescita ed analisi del rischio che comportano tali scelte. L'importanza del valore azionario dipende da come vengono amministrate le funzioni gestionali, finanziarie e di marketing del core business. Nelle prime società farmaceutiche era diffuso il modello organizzativo FIPCO (Full Integrated Pharma Corporation) che prevedeva l'estensione del controllo da parte della compagnia leader a tutte le fasi della filiera integrando le imprese dedicate alla ricerca e sviluppo dell'innovazione, alla produzione, alle strategie di crescita, alle attività di finanza e mercato. Successivamente si sono diffusi altri modelli di partnership meno vincolanti in cui è stato riconosciuto l'insostituibile apporto innovativo da parte di piccole imprese dedicate, introducendo vincoli di partecipazione meno rigidi; iii) fonti di finanziamento pubbliche e private: almeno nello stadio iniziale prevalgono gli investitori istituzionali dati i costi e l'incertezza del risultato, successivamente si affacciano nuove

categorie di investitori fra cui ricordiamo i business angel, il crowdfunding ed investitori più specializzati quali i venture capitalist e manager dotati di risorse finanziarie, con forte capacità di affrontare il rischio nei progetti di lungo periodo; iv) tessuto industriale biotech italiano: caratterizzato da un elevato numero di piccole e medie imprese specializzate in questo settore (DBF-specializzate come Drug agent, -Product agent e -Platform Companies) la cui attività dipende in gran parte dai rapporti di collaborazione con le grandi imprese/gruppi biotech. Molte DBF svolgono attività di ricerca per conto delle grandi società biotech, tramite accordi di integrazione o concessione di licenze o partnership di vario tipo. Negli Stati Uniti, un consistente numero di progetti di R&S di farmaci è stato avviato con creazione di start up biotech, mentre nella UE, le grandi società farmaceutiche hanno avuto un ruolo più rilevante nello sviluppo biotech; v) figure ibride di scienziato-imprenditore, scienziato-manager, scienziato comunicator. Sono i nuovi profili imprenditoriali richiesti per convertire le conoscenze scientifiche in tecnologie per attività di business. Molti imprenditori che guidano DBF di successo hanno un background di esperienza come ricercatore in almeno uno dei filoni di ricerca biotech; vi) Agglomerazione geografica. La storia evolutiva delle biotecnologie suggerisce che le imprese biotech di maggior successo sono localizzate in territori confinati che favoriscono le collaborazioni in rete fra imprese specializzate in diverse attività di ricerca & supporto, trasferimento tecnologico, fornitura di servizi ed altro. Queste collaborazioni hanno preso la forma di cluster sviluppate in USA, come precedentemente riportato, mentre in Europa sono noti: in Inghilterra il cluster di Oxford; in Germania i cluster di Monaco e Bonn; in Italia il principale cluster biotech è localizzato nella regione Lombardia.

Le imprese biotecnologiche trovano terreno fertile al loro sviluppo in queste aree dove trovano risorse sinergiche e complementari acquisite attraverso la collaborazione con università, centri di ricerca avanzati, ospedali, network e reti di imprese innovative formano il nuovo tessuto industriale in grado di fertilizzare le idee innovative e tradurle in attività produttive per offrire le competenze gestionali richieste dalla società biotech.

Porter (1990) definisce questo ambiente industriale una "concentrazioni geografiche di società interconnesse con fornitori specializzati in beni e servizi vari, imprese appartenenti a industrie collegate fra loro, agenzie di servizi, associazioni di categoria ed istituzioni scientifiche (università, centri di ricerca, ospedali universitari) che collaborano fra loro per raggiungere obiettivi di comune interesse (Becattini, 1987)[31]. Protezione dei diritti di proprietà intellettuale

[31] Un concetto simile al cluster è stato enunciato da Becattini che definisce il distretto industriale

con brevetti e licenze. Nell'ambito dei settori industriali ad intensa attività di R&S, il settore biotech detiene un numero di brevetti superiore alla media. Nel 1980 il governo USA ha impresso allo sviluppo biotecnologico un triplice impulso: a) abolendo le restrizioni che gravavano sulle ricerche relative alla tecnica del DNA ricombinante, già precedentemente alleggerite dal National Institutes of Health; b) approvando il Bayh-Dole act, che incoraggia esplicitamente le Università a brevettare, secretare e privatizzare i risultati delle ricerche condotte nel campo dell'alta tecnologia finanziate a livello federale; c) concedendo la possibilità di brevettare parti di organismi viventi che ha dato un nuovo impulso agli sviluppi commerciali della industria biotech (sentenza della Corte suprema degli Stati Uniti emessa nel giugno del 1980).

Di seguito si riporta l'elenco delle società biotech più affermate in cui compaiono costantemente quattro figure caratteristiche: il venture capitalist finanziatore della venture, l'imprenditore-scienziato, il manager e la società di venture capital.

come entità socio-territoriale caratterizzata dalla compresenza attiva, in un'area territoriale circoscritta, naturalisticamente e dalla presenza storica, di una comunità di persone e di una popolazione di imprese industriali" prevalentemente di piccole e medie dimensioni, caratterizzate da una tendenza all'integrazione orizzontale e verticale, dalla specializzazione produttiva, in genere concentrate in un determinato territorio e legate da una comune esperienza storica, sociale, economica e culturale. Le imprese del distretto, pur essendo nella maggior parte dei casi di dimensioni limitate, mostrano spesso una capacità tecnologica e innovativa medio-alta, soprattutto grazie all'elevato livello di specializzazione, che consente a ognuno di concentrarsi su un numero ristretto di fasi produttive e di adottare sistemi produttivi avanzati, che permettono una diminuzione dei costi di transazione rispetto a quelli di coordinamento. Per la comunità di persone, il tratto più rilevante è costituito dalla loro identificazione con un sistema di valori abbastanza omogeneo: etica del lavoro, dedizione all'attività, legami solidi con la famiglia, della reciprocità, del cambiamento. Questa definizione sintetica di distretto è generalmente condivisa dagli studiosi che di questo argomento si occupano, anche se ci sono delle sfumature che non vanno sottaciute. Ad esempio, Brusco S. sottolinea come il concetto di economia esterna marshalliana si spiega come una conseguenza dell'imperfezione del mercato: asimmetrie informative e costi legati alla ricerca di informazioni possono indurre un'impresa del distretto ad interagire più facilmente con le altre imprese distrettuali, piuttosto che cercare alternative convenienti al di fuori dell'area territoriale sua propria. Questa consapevolezza del fallimento di mercato ha aperto la strada, negli anni '80 e '90, all'applicazione dell'economia dei costi di transazione (a partire dalla lezione di Coase del 1937) all'ambito distrettuale; tanto che oggi la scuola neo-istituzionalista, che da essa prende le mosse, ha messo a punto più di uno strumento per spiegare la competitività internazionale dei distretti e il ruolo della reputazione della piccola impresa nella dinamica dei prezzi. L'art. 6 della legge n. 140/1999, rubricato "Sistemi produttivi locali, distretti industriali e consorzi di sviluppo locale": definisce i sistemi produttivi locali "contesti omogenei, caratterizzati da una elevata concentrazione di imprese, prevalentemente di piccole dimensioni, e da una peculiare organizzazione interna".

Tabella 1.1. Ruoli e figure di alcune imprese biotech USA

Ditta	*Venture capitalist*	*Scienziato*	*Manager*	*Società V.C*
Genentech	R. Swanson	H. Boyer, prof. UCSF	G. Kirk Raah, ex-pres., Abbott Labs.	T. Perkin, venture capit.
Genex	R. Johnslon	D. Iackson. ex-prof. Univ. of Michigan	L. Glick, president assoc Biomedic. Sys.	R. Johnslon. venture capit.
Advanced Genetic Science	O. Adarns	L. Bugorad. ex-prof. Univ. Of Harvard	T. Dyott. Manager Rohm and Haiis	N.A.
Genetic System	D. Blech. ex-stock broker	R. Nowinski, ex-prof. Univ. of Washington	J. Glavin, vice pres. Oximctric Inc.	J. Connors, venture capit.
Hybritech	B. Byers	I. Royslon, prof UCSF	H. Greene, assistant pres. Baxter Travenol	Kleiner. Perkins
Amgen	Rothschild. Inc.	M. Caruthers, prof. Univ. Of Colorado	G. Rathmann. vice-pres. Abbott Lab.	Rothschild. Inc.
Integrated Genetics	D. Anderson	D. Housmnn. Prof. MIT	R. Carpenler. pres. Fenwal Division Baxter Travenol	D. Anderson, venture capit.

1.3 L'impresa biotech

Lo sviluppo dell'impresa biotech è stato fortemente condizionato dalle caratteristiche della industria farmaceutica, la principale fonte di ricchezza del settore. Generalmente il settore è caratterizzato da grandi imprese con oltre 100 addetti (GGF) e piccole imprese con meno di 10 addetti (DBF) fortemente specializzate nei settori della ricerca della ingegneria molecolare, scienze omiche, bioinformatica, KET, HTS e NGS. La maggior parte delle piccole imprese DBF sono giovani start up focalizzate sulla ricerca, in stretto collegamento con le Università per lo sviluppo di progetti avanzati e per facilitare la conversione tecnologica dell'innovazione tramite i GGF) con i quali stipulano accordi di collaborazione del tipo: i) accordi equity: prevedono scambi di azioni (joint ventures, partecipazioni con scambio di pacchetti azionari, acquisizioni e fusioni). Questi accordi si basano su un elevato grado d'integrazione; 2) accordi non equity: senza scambio di azioni. (outsourcing, i contratti di ricerca, reti, alleanze strategiche, consorzi, licenze d'uso di prodotti biotech e altre collaborazioni). In questi accordi prevale un basso livello di integrazione. Il modello tuttora più diffuso nei GGF è la piena integrazione (FIPCO): i grandi gruppi integrano al loro interno tutte le fasi di sviluppo del prodotto dalle attività di R&S alla commercializzazione dei prodotti con proprio marchio.

Essendo la fase di scoperta di nuove molecole la più importante per la realizzazione di un nuovo farmaco la maggior parte delle principali case farmaceutiche di prima generazione (Amgen, Biogen, Genentech, Gilead Science) hanno creato al loro interno delle isole di competenza in grado di interfacciarsi con i centri di ricerca per convogliare le conoscenze necessarie a sviluppare progrediti processi d'innovazione. Questo modello no ha sempre dato risultati auspicati a causa dei dissidi fra partner, l'esistenza di asimmetrie informative, la difficoltà di esercitare i ruoli di autorità e controllo e ciò spiega la scarsa produttività misurata dal numero di brevetti. Pertanto alcuni grandi gruppi hanno scelto di collaborare con le piccole DBF senza integrazione stipulando accordi non vincolanti e questo spiega da un lato lo sviluppo delle reti e dei cluster di specializzazione territoriale. Queste diverse performance sono state oggetto di ricerche (Sorrentino, 2009). Il capitale umano incorpora conoscenze scientifiche peculiari e diversificate; profili altamente professionali ed ibridi sono richiesti per gestire le attività non solo scientifiche e di laboratorio ma assumono sempre più importanza quelle legate alla gestione, al management, all'accrescimento di valore della catena. Per assolvere a questi compiti è necessario definire nel modello organizzativo: i) gli stadi, le fasi, le attività della catena del valore assegnando ad ogni soggetto del team compiti e responsabilità scientifiche, tecniche o amministrative e richiedendo, se necessario, ai soggetti partecipanti di riciclare le loro competenze in nuovi compiti che si presentano nella fase di crescita della impresa; ii) specializzare il team per competenze in particolare: 1) team scientifico specializzato nello sviluppo della pipeline, incluse le fasi di approvazione e brevettazione del farmaco; 2) team specializzato in problemi finanziari legali ed analisi del rischio in modo da sostenere il ciclo di sviluppo del prodotto specie nelle fasi improduttive che possono durare anche una decina d'anni per assicurare le risorse complementari e di crescita gestendo eventuali operazioni di M&A; 3) team amministrativo specializzato nella gestione corrente dell'impresa incluse le attività di business e di sviluppo mercati, l'analisi costi e ricavi; 4) team che si occupi delle relazioni esterne e istituzionali per facilitare i passaggi cruciali della pipeline. La figura 1.2 illustra lo sviluppo del ciclo di vita di un farmaco con la distribuzione dei costi e la probabilità di successo per periodo. Si stima che di 10000 molecole considerate preliminarmente solo 250 entrano nella fase sperimentale preclinica e solo una sarà in grado di completare l'intero percorso, pertanto, la probabilità si aggira sullo 0,001%. Anche in questo caso i livelli di specializzazione delle imprese variano dalle imprese dedicate alla ricerca suddivide in DBF, alle Platform companies, alle imprese che si occupano di fornitura di servizi vari (consulenze, DBase, Informatica ed altro).

Ripartizione costi per fasi/stadi			*Distribuzione cumulata dei costi per stadi e fasi*
Descrizione stadi/fasi	*anni/ mesi*	*Costo (mio $)*	
Stadio Scoperta lead (probab. 3%)	1 1,5 2	7,35 22,06 44,12	
Stadio preclinico (probab. 13%)	2,5 3	66,18 89,71	
Stadio clinico:	3,5 4	117,65 132,35	
Fase 1 (probab. 20 %)	4,5 5 5,5 6	161,76 205,88 257,35 323,53	
Fase 2 (probab. 28 %)	6,5 7 7,5 8	397,06 485,29 573,53 676,47	
Fase 3 (probab. 70 %)	8,5 9	794,12 926,47	
Stadio Registrazione (probab. 88 %)	9,5 10	955,88 1000,00	

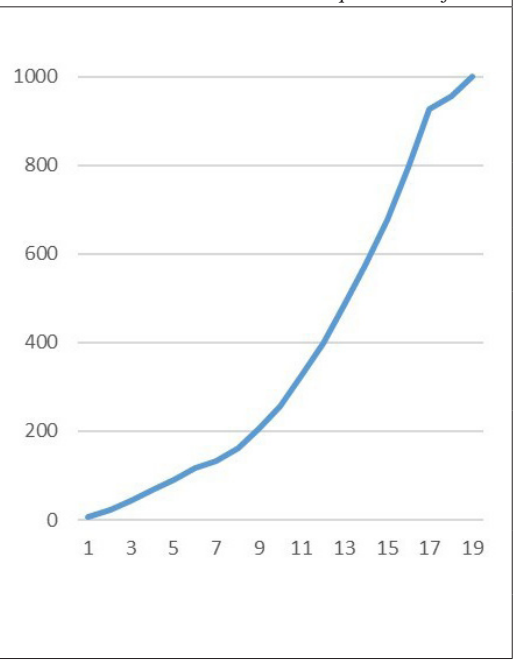


Figura 1.3. Ciclo di vita del farmaco con distribuzione costi (1000 = 1 miliardo €)

Il bisogno di competenze e risorse immateriali da scambiare in rete nella fase di avvio della start up ha favorito la localizzazione di queste imprese in parchi scientifici, definiti anche bio-valley, che rappresentano centri elettivi di innovazione con elevata concentrazione di risorse immateriali di ricerca e risorse materiali di sperimentazione (strumenti, laboratori collegati ad università, centri di ricerca, servizi, attrezzature varie, uffici di consulenza). I Parchi Scientifici e Tecnologici sono definiti ecosistemi dell'innovazione poiché in grado di supportare le start up nel loro percorso di crescita, sviluppo industriale e ricerca di mercati. Queste strutture supportano specialmente la genesi delle molte DBF-PMI che costituiscono in Italia il tessuto imprenditoriale più diffuso nella creazione di innovazione. Più di 1/4 è nato negli ultimi 5 anni e la loro presenza, soprattutto se si considerano gli spin-off della ricerca pubblica, è alla base dello sviluppo di veri e propri hub d'innovazione sia da un punto di vista territoriale che settoriale. La loro caratteristica è lo sviluppo di prodotti e processi altamente innovativi e secondo la loro specializzazione in business si classificano in: i) product biotech: specializzate principalmente nelle attività di R&S ma non si esclude che possano svolgere attività di produzione e commercializzazione; ii) drug agent biotech: il loro core business consiste nel cedere a terzi

gli output della R&S; iii) platform companies: cedono ad altre aziende tecnologie e piattaforme di ricerca che supportano il processo di R&S (approfondimenti nel capitolo 2). L'impresa biotech a differenza delle imprese che operano in settori manifatturieri più tradizionali, utilizza tecnologie che combinano oltre alle due tradizionali categorie di fattori fisici, capitale e lavoro, risorse immateriali ad elevato contenuto di ricerca che richiedono una elevata preparazione scientifica per poter essere utilizzati in modo ottimale. Lo stesso dicasi per il fattore lavoro le cui competenze richiedono un lungo ciclo di formazione. Il fattore immateriale stimola le imprese biotech ad un processo di innovazione continua che migliora la produttività dei fattori e introduce novità nei prodotti e nei processi realizzati. Tali tecnologie accentuano la capacità dinamica ed evolutiva dell'impresa che si traduce in un rapido adattamento ai cambiamenti dell'ambiente attraverso il passaggio dalla esplorazione, alla innovazione tecnologica, alla produzione ed alla commercializzazione. Le conseguenze sono il miglioramento del vantaggio competitivo ottenuto dalla creazione o dalla appropriazione del valore delle innovazioni. Questa capacità si estrinseca attraverso: i) la individuazione di opportunità tramite un'esplorazione costante delle potenzialità offerte dalla ricerca e tecnologie sviluppate in ambito scientifico e industriale; ii) anticipazione della evoluzione strutturale del settore di appartenenza delle biotecnologie; iii) analisi delle opportunità di business attraverso le caratteristiche della domanda anche latente presente nei mercati di immissione dei prodotti. L'impresa biotech richiede nuovi modelli organizzativi basati su collaborazioni, formali ed informali, di soggetti portatori di diverse competenze ed esperienze, culturalmente orientati alla innovazione ma estremamente eterogenei come formazione imprenditoriale. La collaborazione formale ha generato forme d'imprese a diverso livello d'integrazione dove i singoli soggetti portatori di risorse specifiche cedono ad un soggetto proprietario la gestione delle loro risorse col fine di perseguire un profitto. Il soggetto proprietario può essere un'impresa, come nel caso FIPCO, a cui viene affidata la regia e la responsabilità dell'impresa per la sua competenza in campo commerciale. In molte altre imprese la regia è affidata al gruppo di manager esperti nelle attività gestionali i quali orientano la gestione alla acquisizione di utili sui quali hanno diritto ad una quota. Un terzo caso è la società costituita dai singoli partecipanti che condividono le responsabilità d'impresa e ripartiscono i profitti in relazione al capitale conferito[32]. L'altra modalità, più informale, non prevede la costituzione

[32] Secondo la letteratura aziendale, le società lucrative si raggruppano in due gruppi: le società di persone e le società di capitali. A distinguere le prime dalle seconde sono due elementi: il grado di autonomia patrimoniale ed il riconoscimento o meno della personalità giuridica da parte del legislatore. Il contratto di società prevede il conferimento, da parte di due o più soggetti, di beni e servizi per l'esercizio in comune di un'attività economica organizzata, al fine di dividerne gli utili. Sono società di persone: i) La società semplice (S.s.); ii) la società in nome collettivo (S.n.c.); la società in accomandita semplice (S.a.s.). Sono società di capitali: la società per azioni (S.p.A.); la società a responsabilità limi-

dell'impresa ma una collaborazione secondo modelli di network, cluster, partnership in cui ogni soggetto mantiene la propria indipendenza e collabora con altri partner alla realizzazione di un obiettivo individuato e condiviso nel progetto di collaborazione. L'atteggiamento proattivo verso la ricerca ha aumentato l'efficacia delle attività biotech tramite la interdisciplinarità, con introduzione di nuove metodologie di lavoro collaborativo fra soggetti appartenenti a diverse strutture. Questa integrazione favorisce lo svolgimento di attività produttive orientate alla realizzazione del vantaggio competitivo verso le altre imprese ed allo sviluppo del business su mercati nuovi. La novità del modello organizzativo è la condivisione di conoscenze complementari che alimentano la catena del valore e l'accettazione di regole tacite che governano i comportamenti cooperativi dei soggetti, verso obiettivi di elevata complessità. Le conseguenze sono la costruzione di relazioni gerarchiche verticale (tra diversi livelli gerarchici della catena) od orizzontali (allo stesso livello gerarchico) fra imprese; gli accordi esterni all'impresa vengono solitamente coordinati attraverso relazioni contrattuali che coinvolgono grandi e piccole imprese. La produzione utilizza diffusamente piattaforme bio-tecnologiche create dalla combinazione di conoscenze di natura tecnologica biologica, bio-informatica, nano-materiali dalla cui combinazione si realizza la industrializzazione di questi processi produttivi. Un più stretto collegamento tra fase sperimentale di laboratorio e fase di industrializzazione genera flussi di prodotto compatibili con i costi di produzione e con la domanda di mercato. Ciò rappresenta la fase evolutiva più importante e critica per la sopravvivenza della impresa. Le strategie di finanziamento effettuate da soggetti in prevalenza esterni all'impresa supportano questo passaggio che tiene conto delle diverse fonti di rischio: tecnologico, mercato, ambientale, finanziario, per mettere a punto le strategie per valorizzare i beni e servizi realizzati. Le attività contribuiscono a realizzare nuovi prodotti alternativi a quelli esistenti con uso di tecnologie sostenibili, che contribuiscono alla realizzazione di un'economia circolare virtuosa. Una caratteristica distintiva delle imprese biotech è la loro evoluzione continua dietro la spinta del progresso tecnologico, frutto di una rapida conversione di conoscenze scientifiche in applicazioni che producono innovazioni in grado di sostenere la competizione globale e conseguire un vantaggio competitivo. L'accelerazione del passaggio da prototipo a prodotto è stata resa possibile da un orientamento più deciso verso il mercato con uso di competenze specifiche per lo sviluppo di strategie gestionali orientate al business. Gli aspetti più salienti della innovazione di beni o servizi che si riflettono sulle prestazioni e sulla sicurezza sono determinate da: fattori intrin-

tata (S.r.l.); la società a responsabilità limitata semplificata (S.s.r.l. o S.r.l.s.); la società in accomandita per azioni (S.a.p.a.). Sono società cooperative: le società caratterizzate dallo scopo mutualistico. Tutte le società cooperative hanno personalità giuridica e devono seguire le norme contabili e di bilancio delle persone giuridiche, con l'aggiunta della sorveglianza del Ministero del Lavoro.

seci o funzionali che migliorano le prestazioni del prodotto/processo rispetto il target di riferimento e/o ne riducono i costi di produzione. Nel caso dei farmaci le loro prestazioni sono valutate in base: a) efficacia intesa come capacità di migliorare lo stato di salute e di benessere del paziente in tempi pianificati; b) sicurezza intesa come riduzione di effetti collaterali che possono procurare complicanze al decorso della malattia; c) costi di produzione che devono essere compatibili con la disponibilità a pagare dei clienti o del servizio sanitario nazionale. L'approfondimento delle conoscenze sulle caratteristiche genetiche del paziente ha migliorato di molto le prestazioni del farmaco, adattando la posologia alla sua tolleranza fisiologica. Il progresso biomedico ha consentito di variare la composizione dei principi attivi in funzione della loro rapidità di assorbimento da parte del paziente. La migliorata conoscenza della composizione del guta intestinale e delle caratteristiche degli enzimi in grado di attaccare o modificare l'agente terapeutico hanno consentito di migliorare l'azione del farmaco riducendone gli effetti collaterali negativi. Nel momento in cui il principio attivo entra nel flusso sanguigno, si lega a recettori cellulari, enzimi e altri bersagli presenti nel fluido con l'obiettivo di interagire e colpire i vettori responsabile della patologia (virus, batteri, cellule infette ed altro), per conseguire l'effetto desiderato[33]. I fattori funzionali intrinseci svolgono il ruolo più importante nella percezione di qualità d'uso dei prodotti farmaceutici da parte del paziente inducendolo alla fidelizzazione nel lungo periodo. I fattori estrinseci sono numerosi ed incidono sulla funzionalità d'uso, sulla estetica, sulla immagine del prodotto. Fra questi menzioniamo: confezione, design, facilità d'uso, marca e immagine, livello dei prezzi, accessibilità del consumatore al sistema sanitario. L'immagine: per un gran numero di prodotti farmaceutici, soprattutto quelli che fanno parte della categoria speciale) è importante perché si lega allo stile di vita, ai valori espressivi e simbolici che stimolano percezioni positive nei consumatori inducendoli alla scelta di uno specifico prodotto. Il prezzo ha assunto un ruolo crescente nelle decisioni di acquisto a causa dell'aumento del costo dei farmaci. Interessante in questo contesto è l'emergere del consumo di farmaci generici o equivalenti che hanno gli stessi principi attivi e presumibilmente gli stessi effetti dei farmaci di marca dei gruppi farmaceutici più affermati che han-

[33] Un esempio di prodotto medico ad ampio spettro è l'AUGMENTIN® un antibiotico contenente due principi attivi: Amoxicillina e acido Clavulanico. Esso appartiene alla classe delle penicilline semisintetiche e più precisamente delle amino-penicilline (un inibitore naturale delle beta lattamasi). L'amoxicillina, è un antibiotico efficace nel trattamento di varie infezioni batteriche. Pur espletando un'ottima azione terapeutica ad ampio spettro, inibendo la reazione di transpeptidazione e la conseguente formazione del peptidoglicano (principale componente della parete batterica), risulta particolarmente sensibile all'azione delle beta lattamasi. L'acido clavulanico, può legare le beta lattamasi attraverso legami covalenti, inattivando l'azione di antibiotico-resistenza. Farmaci specifici agiscono contro diverse patologie, fra le più diffuse: l'influenza, la epatite C, l'AIDS, il morbo di Alzeimer, la sclerosi multipla.

no prodotto il brevetto e che possono essere imitati quando il brevetto è scaduto. La loro autorizzazione alla commercializzazione prevede la verifica della bio-equivalenza che consiste nel sottoporre i pazienti a trattamenti comparativi fra farmaco di marca ed il suo omologo no-logo. Se vi è la sovrapposizione degli effetti terapeutici, il farmaco generico viene equiparato al bio-equivalente. Il processo decisionale di scelta dei farmaci bio-equivalenti dipende: dalla efficacia verificata nelle prove mediche, dal prezzo inferiore rispetto farmaco di marca e dal livello di informazione del paziente[34]. Tipiche infrastrutture di supporto allo sviluppo d'impresa biotech sono: gli enti di ricerca, le reti, i cluster, i network, i parchi scientifici e tecnologici, gli incubatori.

Le interazioni fra imprese partner nella rete facilitano la cattura del PT "science based" attraverso i rapporti fra strutture di ricerca e start up realizzato in un network esteso a livello regionale, nazionale e globale. Questo supporto allo sviluppo è importante specie per le start up di piccole o medie dimensioni che, specie nelle prime fasi di sviluppo, hanno bisogno di essere sostenute nella crescita attraverso la fornitura di servizi vari fra cui consulenze alla gestione, finanziamento degli investimenti di LP e costi correnti di gestione nel lungo periodo in cui l'incubazione della innovazione genera costi non assorbiti da ricavi. Altri elementi necessari allo sviluppo sono la liberalizzazione del settore biotech, vincolato in molti paesi da disposizioni legislative restrittive; la riduzione dei costi derivanti dalla ottimizzazione dell'uso delle piattaforme tecnologiche che impiegano metodi biologici di sviluppo di nuovi prodotti su larga scala con ampio spettro di diversificazione in grado di acquisire economie di scala e scopo rispetto ad analoghi processi produttivi realizzati con metodi convenzionali[35]; gli adattamenti organizzativi alle innovazioni introdotte nelle fasi

[34] Dal punto di vista della domanda, il processo di acquisto del farmaco generico parte dallo stato di necessità del paziente che manifesta un bisogno (combattere una patologia, bisogno alimentare, bisogno estetico ed altro) e si concretizza con un comportamento di acquisto (al quale segue un processo di valutazione post-acquisto; se positiva influenzerà le modalità di reiterazione del processo di acquisto detto fidelizzazione). La percezione del bisogno avviene all'interno del sistema motivante del paziente, ovvero quella parte del suo sistema cognitivo che aumenta il coinvolgimento nel processo di acquisto. Un modello in grado di spiegare il processo motivazionale di acquisto è la catena mezzi-fini che ricostruisce le diverse fasi attraverso le quali il paziente perviene a formulare la scelta del prodotto. Essa mette in relazione, a livelli di astrazione crescenti, gli attributi del farmaco, i benefici attesi (miglioramento della salute, effetti collaterali contenuti, tempi di attesa) e sistema valoriale (autostima, sicurezza, relazioni, soddisfazione interiore). Il ruolo svolto dalla offerta (prodotto/servizio) nel processo di formazione delle preferenze individuali dei clienti rispetto la decisione di acquisto, dipende dal legame che il cliente formula in astratto tra gli attributi, i benefici ed i valori, influenzati dalle caratteristiche sociodemografiche ed altri fattori attinenti la sfera emotiva.

[35] Un esempio è il trattamento dell'artrite reumatoide con farmaci biologici di cui è stata accertata la effettiva efficacia. Il costo annuo per il trattamento di un paziente con un farmaco anti-TNF alfa, si colloca tra i 7.000 e i 13.000 euro a seconda della molecola usata e dello schema di trattamento impostato, è certamente di gran lunga superiore a quello di qualunque terapia di fondo tradizionale normalmente utilizzata in reumatologia. Per la loro introduzione sul mercato, i farmaci biologici sono stati sottoposti ad una regolamentazione precisa al fine di limitare la spesa sanitaria che da

di crescita. Le biotecnologie di seconda generazione sono basate sulle scoperte di biologia molecolare in rapidissima evoluzione e la loro proficua utilizzazione richiede competenze specifiche e continuo aggiornamento. Le imprese biotech italiane in maggioranza di modeste dimensioni se si prende come parametri di misura il fatturato o il numero di addetti, nate dalla collaborazione tra ricercatori universitari e imprenditori biotech hanno sviluppato le tre tecnologie oggi più diffuse: rDNA, MAa e PCR in numerose applicazioni. La diversità delle competenze rende difficoltoso il processo di integrazione verticale, ma facilita le operazioni di joint ventures con altre imprese per costituire catene del valore efficienti e concorrenziali[36].

Le Imprese che si occupano di produzione specialistiche si integrano con imprese dedite alle strategie di business, secondo un modello di "divisione del lavoro" tipico della industria biotech farmaceutica con applicazioni biotech sviluppate sul modello etico della preservazione della identità della specie non alterata dalla introduzione di materiale genetico estraneo alla specie stessa. È stato invocato il principio di precauzione per subordinare l'autorizzazione europea alla dimostrazione di un rischio equivalente a zero, per alcuni organismi OGM, di difficile determinazione per qualunque attività; infine occorre considerare che la novità e la complessità delle nuove tecnologie fanno sorgere un rischio elevato per discordanza fra target pianificato e risultato atteso. Il processo evolutivo della impresa biotech si è caratterizzato da una diversificazione di attività, competenze e risorse che hanno determinato uno sviluppo dicotomico fra grande e piccola impresa, con dimensioni, adattamenti organizzativi e modelli di collaborazione fra queste due tipologie d'impresa. L'apprendimento continuo, il trasferimento di conoscenza, la conversione del prodotto per il mercato, sono processi necessari a realizzare prodotti innovativi di successo capaci di generare le risorse monetarie per lo sviluppo dell'impresa biotech. Ad ora non è stato ancora raggiunto un sufficiente grado di maturità nel gestire in modo economicamente conveniente questi tre problemi in ambito biotech.

Una giustificazione plausibile è che l'impresa biotech ha indiscriminatamente assimilato piuttosto acriticamente da altri settori industriali ad avanzata tecno-

sempre rappresenta un vincolo per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. Alcuni studi hanno dimostrato che i farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide, a fronte di un costo assoluto iniziale più elevato, grazie alla capacità di prevenire nel tempo la disabilità legata alla malattia, sono in grado di ridurre a lungo termine la spesa sanitaria ed i costi sociali della disabilità con un bilancio economico positivo

[36] La catena di fornitura (supply chain) è una serie di stadi direttamente collegate da uno o più flussi ascendenti o discendenti di prodotti, servizi, finanza e informazioni dall'origine al cliente operati da diverse imprese che si occupano di gestione della logistica, della produzione e del marketing. il coordinamento tra i vari attori della catena di fornitura in termini di flussi informativi, fisici e finanziari, la gestione strategica e operativa del fenomeno, l'integrazione tra le varie funzioni in ottica di processo (PDF). Vedi https://www.researchgate.net/publication/261377314_La_gestione_dei_resi_nelle_catene_di_fornitura_Supply_-Chain_Returns_Management.

logia come l'ICT, modelli organizzativi e strategie di business ipotizzando una trasferibilità perfetta dall'hy-tech (ICT) al biotech[37] al biotech. Si sono evidenziate difficoltà dovute alla necessità di cospicui adattamenti a causa della diversità delle tecnologie utilizzate. Le imprese biotech utilizzano tecnologie ad elevato contenuto scientifico multidisciplinare applicate a processi produttivi quali l'additive manifacturing che integrano componenti biologiche che si sono rilevati molto più complessi da gestire e richiedono tempi lunghi di elaborazione[38].

1.4 La conversione della conoscenza scientifica in valore economico: ricerca, tecnologia e business

Fondamentale per lo sviluppo della impresa biotech è il raccordo fra le attività appartenenti a queste tre componenti della catena del valore: ricerca, tecnologia e business. Allo svolgimento di queste attività concorrono diversi soggetti d'impresa che hanno ruoli diversi nella gestione della catena del valore. (Brink et al, 2004). Le attività scientifiche sono svolte in collaborazione con centri di ricerca pubblici e privati e misurate dal numero di pubblicazioni ed articoli di rilevanza scientifica attraverso la raccolta di dati sul numero di articoli in

[37] ICT è l'insieme delle tecnologie che forniscono l'accesso alle informazioni attraverso le telecomunicazioni. A differenza dell'Information Technology, l'ICT è più focalizzata sulle tecnologie di comunicazione, come internet, reti wireless, telefoni cellulari e altri mezzi di comunicazione. La tecnologia dell'informazione (IT) è, invece, l'uso di qualsiasi computer, sistema di archiviazione, di networking e altri dispositivi fisici, infrastrutture e processi per creare, elaborare, archiviare, proteggere e scambiare dati elettronici in ogni formato. La biotecnologia è l'applicazione tecnologica che si serve dei sistemi biologici, degli organismi viventi o di derivati di questi per produrre o modificare prodotti o processi per un fine specifico. Nel linguaggio corrente, si utilizza più frequentemente il termine al plurale (biotecnologie), ad indicare la pluralità di tecnologie sviluppate e i relativi ambiti di applicazione. I punti di contatto fra le due tecnologie sono il software che consente di programmare cicli di operazione attraverso codici. È stato possibile creare artificialmente un segmento di DNA tale da agire come malware su apparecchiature di analisi, dando pieno accesso a tutte le loro risorse all'hacker autore del codice. Il sequenziamento del DNA, infatti, unisce azioni che hanno a che fare con la chimica/biologia e altre che invece sono puramente computazionali. Proprio qui risiede al momento la vulnerabilità del sistema, dato che molte delle apparecchiature per l'analisi dei frammenti di DNA fanno un ampio utilizzo di applicazioni scritte in C e C++: se i programmi non sono scritti a regola d'arte, questi linguaggi prestano il fianco a vulnerabilità ampiamente documentate. Le KET sono le tecnologie abilitanti che combinano diverse tecnologie per sfruttarne gli effetti sinergici.

[38] I metodi di produzione biologica stanno influenzando le produzioni convenzionali con la manifattura additiva che utilizzano le biotecnologie per la costruzione di nuovi materiali da materiali rinnovabili più performanti ed organi di sostituzione. I vantaggi sono l'aumento di efficienza dei processi produttivi, la riprogettazione di nuovi prodotti, la riduzione dell'impatto ambientale ed il ricicli-riuso delle risorse primarie. Questi processi ibridi rappresentano lo sviluppo di sistemi produttivi in grado di supportare la mass customization, uno degli obiettivi della transizione a Industria 4.0 a livello nazionale ed internazionale. Grazie alle attività di ricerca e di sviluppo tecnologico, sono ormai disponibili molti processi produttivi, convenzionali e non, per la lavorazione ad alta efficienza di materiali tradizionali ed innovativi. Sono stati stimati anche i tempi di realizzazione di tali tecnologie: i) processi di produzione bio-ispirati (4-6 anni); ii) processi enzimatici (4-6 anni); iii) processi bio-manifatturieri (4-6 anni); iv) processi bio-integrati (7-10 anni); dispositivi bio-intelligenti (7-10 anni).

riviste con "impact factor". Le pubblicazioni hanno lo scopo di valutare qualità, intensità, continuità della ricerca e capacità di aggiornamento delle DBF. Quest'ultime hanno il compito di trasmettere queste conoscenze avanzate ai loro partner o di svilupparle in proprio attraverso tecnologie innovative. La gran parte dell'attività di ricerca sviluppata all'interno delle imprese private in genere non viene divulgata attraverso le riviste essendo un patrimonio competitivo proprio in grado di assicurare un vantaggio competitivo. Gli strumenti di valutazione biblio-metrica si rivelano più appropriati a valutare l'attività di ricerca di base delle università e di altre istituzioni di ricerca che attraverso collaborazioni con le DBF effettuano il trasferimento della innovazione dalla università all'industria. Un altro elemento cruciale è la preparazione dei responsabili delle strutture di ricerca o di produzione, spesso rappresentati da soggetti con buona preparazione nei settori delle scienze della vita ma scarse nozioni di gestione e management dovuto al focus primario degli studi biotech in ambito biologico e scarsa attenzione agli aspetti organizzativi e di business. S'impone pertanto di re-indirizzare gli interessi dei ricercatori, verso attività scientifiche e di laboratorio, supportate dall'analisi economica in senso lato per misurare non solo la produttività della ricerca ma anche la fase successiva di ingegnerizzazione, industrializzazione, valutazione della convenienza del progetto, attraverso lo sviluppo di attività d'impresa, valutazione delle fonti di investimenti/finanziamenti e del rischio. Ciò richiede un'accurata pianificazione dei tempi e dei costi di tutte le attività componenti la catena del valore, con un'attenta programmazione del prodotto per uno specifico mercato, una competente valutazione delle strategie di sopravvivenza d'impresa. Questo aumenterà la capacità di comprendere i processi di gestione aziendale, strategici per lo sviluppo dell'impresa biotech. Un secondo punto concerne la collocazione del prodotto sul mercato (sviluppo commerciale). Un terzo punto è la valorizzazione dell'azienda attraverso un'accurata amministrazione con utilizzo di strategie finanziarie orientate al breve ed al lungo periodo, che impongono la scelta dei tempi per la quotazione in borsa, per le operazioni di M&A. Lo sviluppo delle potenzialità di business dell'impresa biotech dipende anche dalla capacità di proteggere i diritti di proprietà sull'invenzione con appositi brevetti. La distinzione fra l'ambito scientifico ed applicativo della ricerca, come dimostra l'esperienza della Genentech è andata sfumando a partire dagli anni '70 allorquando alcuni eminenti scienziati comprendendo le potenzialità applicative delle loro ricerche si sono convertiti in imprenditori dopo aver sviluppato importanti conoscenze nel loro campo scientifico, traducendole in applicazioni tecnologiche e commerciali. Di norma, la distinzione fra università come istituzione produttrice di conoscenze scientifiche di base pubblicamente accessibili ed impresa come soggetto orientata al profitto usando tecnologie derivate dalla ricerca di base appare una descrizione ragionevolmente esaustiva della "divisione del lavoro"

nell'ambito della catena. Le imprese private hanno intrapreso progetti di ricerca che solo pochi anni prima erano di esclusivo dominio di laboratori universitari e diverse imprese biotecnologiche specie nella fase iniziale di spin off o start up hanno condiviso spazi (e personale) all'interno di laboratori o strutture gestite dall'università, ospedali universitari, strutture di ricerca varie (CNR, ENEA, Consorzi, incubatori, Stazioni di ricerca). Il business sviluppato dalla ricerca scientifica non è solo il risultato di processi innovativi realizzati nello sterminato mondo delle scienze della vita ma contribuisce attivamente all'avanzamento della scienza direttamente (finanziando le ricerche interne) e indirettamente (attraverso sponsorizzazione di progetti di ricerca, contributi a borse di studio). In tale contesto i brevetti rappresentano un indicatore dello sviluppo biotech e garantiscono un monopolio temporaneo al proprietario della scoperta (i brevetti farmaceutici hanno durata di venti anni). Questa deve avere un contenuto innovativo "non banale" nel senso che non sono ovvi per una persona esperta all'interno della tecnologia e che sia suscettibile di valore commerciale. Inoltre, l'innovazione deve essere riproducibile e industrialmente sfruttabile, quindi la domanda di brevetto viene presentata per creare un impatto sul business. Esistono diversi vantaggi nell'utilizzare i brevetti come indicatori tecnologici per confronti internazionali. I brevetti coprono quasi tutti i campi della tecnologia e vi è anche una grande quantità di informazioni dettagliate disponibili sull'innovazione stessa, sugli inventori, sulle aree tecnologiche che agevolano la diffusione della innovazione.

1.5 Impresa biotech e progresso biotecnologico

Si possono enumerare sei criteri per classificare le imprese biotech in questo contesto caratterizzato da scambi di conoscenza ed innovazione continua.

1) Le innovazioni emergono da attività di R&S complesse che incorporano una quantità elevata di risorse immateriali espresse da conoscenze scientifiche non liberamente accessibili, che condizionano la rapidità dello sviluppo tecnologico. Scienza, tecnologia e innovazione sono guidate dall'accumulo di conoscenza che sviluppa nuove opportunità di business in tempi che tendono ad accorciarsi riducendo i costi della innovazione. Le nuove opportunità influenzano la formazione di imprese, di diverse dimensioni e caratteristiche, il loro interfacciamento con altre imprese complementari, modificando la struttura del settore, le condotte inerenti ed i risultati frutto della efficienza tecnologica che crea vantaggi competitivi e del controllo di mercato in uno scenario globale che favorisce gli scambi di conoscenze tecnologie, collaborazioni e sviluppi di mercato.
2) Le nuove aree scientifiche e tecnologiche creano valore economico che cresce esponenzialmente con la capacità delle imprese di tradurre le innovazio-

ni in beni collocabili su mercati globali attraverso sinergie di aggregazione e formazione di aree specializzate, funzionali alla rapida conversione della innovazione in prodotto maturo. La conoscenza è il fattore immateriale che risulta essere fondamentale per la crescita da utilizzare come bene intermedio per altri settori e/o direttamente per la vendita di prodotti finali o licenze e opzioni future sui brevetti.

3) I collegamenti che si formano tra diversi soggetti che partecipano alla catena del valore sono importanti per accelerare i processi d'innovazione e favorire la competizione. I network, le reti, i cluster, gli hub, le istituzioni, le strutture a supporto dello sviluppo delle imprese concorrono ad aumentare la velocità dei processi di innovazione e ne influenzano il livello di novità (radicale, incrementale). Gli attori collaborano allo sviluppo delle attività attraverso svariati tipi di relazioni (ricerca, produzione, mercato, relazioni sociali e economiche e strutture di collaborazione). Il networking non è distribuito in modo uniforme in un paese o area di specializzazione; questo aspetto determina la formazione di cluster e la specializzazione geografica del biotech.
4) L'adozione di uno specifico modello d'impresa svolge un ruolo particolarmente importante nell'esplorazione, nella cattura e nello sfruttamento della conoscenza scientifica per lo sviluppo della tecnologia con contenuti innovativi tali da generare vantaggi concorrenziali e potenzialità commerciali.
5) L'approccio "science based" del settore biotech è fondamentale nel favorire la realizzazione di strutture organizzative e modelli di business con accordi istituzionali per sviluppare solide alleanze fra i vari stakeholder della catena del valore (Porter, 1985).
6) La crescente connessione tra scienza e-business è l'elemento che determina lo sviluppo di attività imprenditoriali derivate da scoperte scientifiche veicolate da strutture di trasferimento e supporto della innovazione quali parchi scientifici, incubatori, acceleratori, società di consulenza e finanziatori. I modelli imprenditoriali sono in grado di risolvere una serie di problemi quali la gestione del rischio in situazioni di impresa nascente ma possono creare altre problematiche quali la perdita di identità della impresa, per trasferimento dei diritti di proprietà d'impresa quando superata la fase giovanile, il processo di crescita richiede nuovi modelli organizzativi che s'impongono a seguito dell'IPO. Lo stesso vale per le grandi imprese che presentano catene del valore integrate verticalmente con piccole imprese, tramite accordi di licenze, venture capital e altri tipi di collaborazione.

1.6 Innovazioni delle imprese biotech

Il ricambio biotecnologico sta crescendo in modo esponenziale: alcuni esperti prevedono un aumento del 400% nei prossimi cinque anni. Si descrivono bre-

vemente le principali innovazioni biotech il cui sviluppo influenzerà le tecnologie l'organizzazione d'impresa ed il benessere delle persone e della società su cui ricadranno i benefici delle biotecnologie.

1) Biosensori, calibrati e progettati per tracciare vari tipi di bio-processi come la pressione sanguigna, il polso, la respirazione, la temperatura corporea. Biosensori indossabili abilitati alla trasmissione dati al sistema sanitario aumenteranno la sicurezza delle persone a rischio.
2) 3-D Bioprinting. Usando le cellule viventi, questa tecnologia è abilitata a generare varie parti del corpo umano come valvole cardiache, pelle, organi e cartilagini. Il bioprinting può contribuire a creare farmaci e pillole, nonché interi organi come cuori o fegati cresciuti dalle cellule corporee del paziente. La capacità di stampare organi umani avrà anche applicazioni nella ricerca e nella formazione medica, come modo per fornire campioni accurati per lo studio e l'analisi.
3) Bioplastiche. L'uso di materiali biopolimerici da scarti delle varie industrie può aumentare del 20% annuo e mantenere le stesse caratteristiche delle plastiche convenzionali.
4) Bioenergia. Oltre alle bioplastiche, i biocarburanti sono una delle fonti di energia a più rapido accrescimento. La produzione di energia e calore utilizzando fonti biotecnologiche continuerà a crescere costantemente intorno al 7% all'anno, mentre l'utilizzo di biocarburanti aumenterà del 7% fino all'orizzonte previsto del 2021. Man mano che la tecnologia vedrà un maggiore utilizzo e diventerà più competitiva sui mercati, la sua efficienza e produzione saranno costantemente aumentare fino a quando non è in grado di competere alla pari con le sue controparti chimiche
5) Gene editing. Un esempio è fornito dalla CRISPR Therapeutics, con sede in Svizzera, che conta di utilizzare l'ingegneria genetica per aiutare a curare milioni di persone affette da malattie ereditarie. Con la piattaforma CRISPR/Cas9 intende curare patologie attraverso la terapia genica. Inoltre, hanno in programma di offrire servizi ai pazienti in utero e in vitro per lo screening delle malattie ereditarie prima della nascita
6) Realtà virtuale (VR) e aumentata (AR). Queste tecnologie sono applicate in vari campi medici. Forniscono aiuto ai chirurghi durante operazioni complesse o aiutando i pazienti a riprendersi da un infortunio. VR e AR consentono alle persone di esaminare le rappresentazioni 3D del corpo umano e delle sue varie parti. Ciò consente una dimostrazione più efficace della medicina e dei suoi effetti e offre una maggiore assistenza ai medici durante la diagnosi.

Le circa 700 imprese biotech attive in Italia al 2019 rappresentano un settore fortemente innovativo, molto focalizzato sulla ricerca e in fase di consolidamento attorno alle sue realtà più solide e competitive, potenzialmente pronto ad accogliere le sfide e le opportunità che il settore offre a livello internazionale.

A. Le biotecnologie sviluppano attività d'impresa che spesso non sono attribuibili ad un ben definito settore manifatturiero come avviene per le imprese che operano nell'ambito dell'industria chimica, farmaceutica o alimentare, ma rappresentano un coacervo di discipline e tecnologie che utilizzano conoscenze interdisciplinari, strumenti e metodi sperimentali per svariate applicazioni di processo/prodotto e servizi biotech. Dal punto vista del progresso biotecnologico questa combinazione fra scienza, tecnologia, sperimentazione di laboratorio (in vivo, in vitro, in situ) e la diffusione di metodi statistici e bioinformatici, rappresentano un sostanziale cambiamento nel metodo di inferenza scientifica. Sono anche diverse le tipologie d'imprese biotech definite "science based" che hanno assimilato gli sviluppi della industria 4.0 ed applicano le tecnologie abilitanti incorporandole nelle piattaforme biotech. Cò ha consentito di realizzare vantaggi competitivi con riduzione dei costi degli strumenti necessari allo sviluppo della innovazione (microscopi a scansione ed elettronici, spettrofotometri, sequenziatori, strumenti di risonanza magnetica, bio-banche, database molecolari, ed altro). La natura del progresso biotech è riconducibile al modello di economia industriale push-pull; per push s'intende la spinta creata dalle scoperte scientifiche e dalla messa a punto di nuove tecnologie che imprimono uno sviluppo produttivo alle imprese (technology push) determinato dall'aumento di produttività dei fattori di produzione che contribuiscono alla crescita dell'offerta di beni e servizi innovativi. L'effetto pull è dato dal traino esercitato dalla domanda (demand pull) da parte di consumatori interessati ai nuovi prodotti la cui utilità data dal soddisfacimento di diversi bisogni aprono opportunità di mercato che generano le risorse per alimentare nuovi processi innovativi. Col progredire della scienza e della tecnologia biotech, si aprono continuamente nuove opportunità tecnologiche che offrono possibilità di sbocco per prodotti innovativi e nuove modalità di trasformazione degli input in prodotti effettuati da diversi tipi d'impresa e costellazioni d'impresa (Orsenigo, 1989) I risultati scientifici anche se innovativi (in senso radicale o incrementale) spesso richiedono tempo per poter essere convertiti in beni accettati dai consumatori. Un aspetto importante delle biotecnologie è legato alla complessità del processo innovativo ed alla assenza di un'unica modalità di conversione della scoperta scientifica in tecnologia. Questa peculiarità del PT si è evidenziata con le piattaforme biotech multiscopo, potenziate con uso di data base informatici che hanno reso possibile integrare la mole di risultati ottenuti da esperimenti o già conservati in banche dati. L'ingegneria genetica, ad esempio, è stata utilizzata per produrre farmaci e come strumento investigativo per generare potenziali lead per nuovi prodotti farmaceutici e in altri settori come l'agricoltura per produrre farmaci e mangimi. A seconda della finalità del PT, le imprese dia individuali che cooperanti in forme di organizzazione associativa hanno bisogno di organizzare risorse e tecnologie

complementari. È pertanto probabile che le attività di ricerca siano in grado di influenzare la struttura del settore biotech per implementare la competitività ed il controllo del mercato. Le ricadute sociali non sono meno importanti: i potenziali effetti sulla società investono diversi settori, in particolare l'assistenza sanitaria, l'agricoltura, la produzione alimentare, la nutraceutica, la protezione dell'ambiente, le energie rinnovabili, l'impatto ambientale. Le ricadute sulla società si attueranno nel lungo periodo a seguito dell'aumento e del crescente invecchiamento della popolazione mondiale che richiederà di aumentare l'efficienza dei processi produttivi agricoli per soddisfare la domanda di una popolazione che si stima arriverà a 9-10 miliardi a livello mondiale al 2050. Infine, i benefici della creazione di valore economico possono essere attribuiti sia agli attori (Big Pharma, GGF) che operano in mercati globali sia alle aggregazioni di piccole imprese DBF nei cluster che rappresentano i sistemi di innovazione di aree geografiche circoscritte come la regione di cui si hanno esempi rilevanti in Italia. In alcuni casi, le grandi imprese hanno un vantaggio nell'accedere a nuove conoscenze, finanziamenti e mercati a livello globale mentre in altri casi, un'alta concentrazione di piccole imprese collegate in rete possono creare vantaggi competitivi in spazi territoriali ristretti[39]. Le piccole imprese biotech hanno una grande apertura internazionale, sono dotate di risorse culturali e scientifiche superiori alla media, operano a livello internazionale con contratti di ricerca e sviluppo, affinano le loro collaborazioni con articoli accademici e periodicamente rafforzano i loro legami nei meeting internazionali. La realizzazione da parte delle imprese DBF statunitensi di contratti di ricerca e sviluppo all'estero, rappresenta una prassi consolidata. Le grandi imprese sono spesso dipendenti dalle piccole imprese insediate in regioni specifiche del paese, perché possono fornire strutture di R&S e reclutamento di personale qualificato. Un aspetto legato alla complessità del processo di innovazione è che di solito non esiste una relazione univoca tra scoperta ed applicazione industriale ma i dati di ricerca, tecnica o strumentazione di ricerca biotecnologica possono essere utilizzati in una varietà di applicazioni e settori. L'ingegne-

[39] La crescita e la concentrazione degli hub è l'espressione di un fenomeno connaturato con la specificità della ricerca biotech. Fra le circa mille imprese biotech si annoverano grandi aziende biotecnologiche del Massachusetts: Sanofi, Genzyme, Pfizer, Biogen e Novartis che gestiscono grandi centri di ricerca e rappresentano una parte significativa del mercato del lavoro locale. Il cluster biotech della Bay Area di San Francisco contiene oltre 1.400 aziende nel settore delle scienze della vita, impiega direttamente circa 52.000 persone e contribuisce all'economia con un fatturato di oltre 29 miliardi di $ e impiega circa 127.500 addetti (2016). L'industria bioscientifica di San Francisco si è espansa rapidamente e ha visto una significativa crescita dell'occupazione. La prevalenza delle piccole imprese biotech a San Francisco e nei suoi dintorni non è sorprendente per chi ha familiarità con la quantità di investimenti in questo settore. Sulla base di un rapporto della Price Waterhouse Coopers / CB Insights Health Care Money Tree, nel secondo trimestre del 2018 circa 1,65 miliardi di dollari sono stati investiti nelle società sanitarie dell'area della Silicon Valley mentre 1,62 miliardi di $ in investimenti per lo stesso periodo sono stati effettuati in Massachusetts.

ria genetica, ad esempio, è stata utilizzata sia per fabbricare determinati tipi di prodotti farmaceutici sia come input nella ricerca dei prodotti farmaceutici, nel settore agrario e così via. A seconda dell'uso, sorge la necessità di accedere a conoscenze e tecnologie complementari.

B. Le nuove aree scientifiche e tecnologiche creano valore economico con modalità diverse. La crescita di valore economico aumenta con collaborazioni fra attori globali distribuiti su aree geograficamente estese. I benefici derivanti dalla creazione di valore economico possono essere attribuiti sia agli attori globali che agli agglomerati geograficamente di prossimità noti come cluster, che sono sistemi localizzati di innovazione regionale. In alcuni casi, le grandi imprese hanno potuto approfittare di un vantaggio competitivo nell'accedere alle conoscenze e ai mercati in tutto il mondo. Tuttavia con la maturazione del settore sta emergendo una categoria composta da numerosi piccoli attori che interagiscono ai livelli elevati della ricerca e possono acquisire vantaggi di collaborazione in regioni specifiche.
   Un gran numero di aziende biotecnologiche statunitensi si sono localizzate sulla costa per i loro legami con le principali università della California al Sud per beneficiare degli spillover della ricerca prodotta da queste prestigiose istituzioni scientifiche, dalla disponibilità di personale qualificato e dall'ambiente intellettualmente stimolante. Le più grandi aziende farmaceutiche e chimico-agrarie continuano a fondersi con la costruzione di vantaggi in termini di conoscenza e risorse (Henderson, 2000) mentre regioni come Boston e San Francisco sembrano focalizzarsi sul modello di sviluppo biotech "science based" attraverso uno stretto collegamento fra università ed enti di ricerca ed imprese. Un elemento caratteristico della moderna biotecnologia è la creazione di valore economico con il coinvolgimento di soggetti che operano in paesi emergenti. Cina e India sono fra i paesi più avanzati nella globalizzazione della ricerca. La diffusione delle tecnologie derivate dalla ICT ha facilitato il trasferimento a bassi costi di conoscenze, tecniche, contatti fra i diversi soggetti che svolgono ruoli attivi nello sviluppo della industria biotech riducendo sensibilmente i costì di R&S. I risultati delle collaborazioni sono prodotti e servizi venduti sui mercati globali o usati come prodotti intermedi per altre aziende cooperanti, o industrie.

C. Il network fra soggetti sociali ed istituzionali influenza la velocità dei processi di innovazione. Grandi imprese e piccole imprese sono coinvolte nello sviluppo biotech con ruoli complementari. Le grandi imprese specializzate nello sviluppo commerciale mentre le piccole imprese sono impegnate nel lavoro scientifico spesso in collaborazione con la ricerca accademica o partner di altre aziende. L'ulteriore sviluppo della scienza e della tecnologia sono suscettibili di influenzare il modello di collaborazione nel tempo. È importante sottolineare che queste relazioni sono distribuite in modo non uniforme nella comu-

nità degli attori. Le imprese più piccole hanno un vantaggio nella ricerca e sviluppo mentre le grandi imprese hanno strutture, brand e immagine utile per la commercializzazione. Queste due specializzazioni hanno forti legami di complementarità. Gli attori partecipanti al network sono figure molto diversificate: università e istituti di ricerca, scienziati, start up e spin off, finanziatori della ricerca, imprese di servizio, agenzie governative, altre organizzazioni politiche, ospedali, case di cura, altri utenti finali e così via. Gli attori pubblici e privati giocano ruoli complementari nel processo di innovazione attraverso varie forme di governance a volte in competizione, più spesso inserite nella strategia competitiva per lo sviluppo dei prodotti. L'osservazione del contesto produttivo della industria biotech in Italia suggerisce alcune considerazioni: i) Le società di biotecnologia sono distribuite in modo non uniforme sul territorio e la Lombardia rappresenta l'area biotech maggiormente specializzata. In genere le imprese sono di piccole dimensioni: solo 32 imprese impiegano più di 500 addetti e 163 ne impiegano meno di 50; il 95% delle imprese occupa meno di 10 addetti e fra queste sono numerose quelle con meno di 5 addetti. Nella maggioranza dei casi queste aziende collaborano con multinazionali in attività di R&S; ii) poche imprese biotech sono in attivo; l'elevato costo degli investimenti nella ricerca e nella messa a punto delle biotecnologie, infruttuoso per un lungo periodo di tempo limita il successo a pochi prodotti; iii) le società biotecnologiche di maggior impatto economico operano nel settore farmaceutico e tendono a formano alleanze con le Big Pharma del settore. Le aziende biotecnologiche necessitano di collaborare con società farmaceutiche per accedere al capitale, mentre le grandi società farmaceutiche beneficiano delle innovazioni create dalle piccole imprese biotech specializzate in R&S. GlaxoSmithKline (Londra) ha suddiviso la sua organizzazione in una serie di centri di ricerca autonomi (hub biotecnologici) ognuno focalizzato su un'area terapeutica specifica, che collaborano con piccole imprese focalizzate su progetti di ricerca specialistici al fine per creare un ambiente più stimolante per la ricerca e l'imprenditoria; iv) i lunghi cicli di sviluppo del prodotto rendono la biotecnologia un'attività ad alta intensità di capitale); v) l'ambiente di ricerca dev'essere favorevole per i dipendenti dotati di elevati livelli di istruzione specialistica. La loro creatività si esplica meglio in piccoli team autogestiti. I team di ricerca dovrebbero avere la libertà quasi totale di scegliere i propri obiettivi, supportando la tecnologia, il personale, la flessibilità nel lavoro, l'accumulo di risorse e quasi tutti gli altri aspetti dei loro progetti. Tuttavia, poiché nessuna azienda può indulgere in progetti improduttivi e disegnati dai ricercatori che non tengono conto delle ricadute economiche del progetto, i team sono ritenuti responsabili sia del completamento di specifici progetti di ricerca, sia dello sviluppo di prodotti redditizi; vi) il sistema R&S è altamente decentralizzato e disperso su più aree geografiche. Deve quindi essere mesa in atto una strategia

di integrazione per avere un team collaborativo e finalizzato a target definiti. Senza una solida rete di rapporti di network coordinato da manager non è giustificato mantenere insieme singole iniziative in un'unica organizzazione. Il valore totale dell'intera organizzazione deve superare la somma delle sue singole unità di business per compensare il costo aggiuntivo della gestione di un sistema più ampio e per favorire l'emergere di un vantaggio competitivo (Belussi et al., 2015).

1.7 Tre elementi caratteristici dello sviluppo biotech

Lo sviluppo di attività biotech suggeriscono tre elementi sempre presenti che di seguito vengono illustrati. Un aspetto sempre presente è la R&S si svolge con modalità collaborative fra gruppi di aziende che mettono in comune le loro risorse materiali e immateriali che sono complementari nell'affrontare complesse soluzioni progettuali (Prevezer 1995, 1997). La collaborazione, spesso informale e di durata temporanea è realizzata con diverse tipologie d'impresa che vanno dalle associazioni in partenariato, a forme di cooperazione, forme ibride, fino alle forme più vincolanti delle organizzazioni gerarchiche, integrazioni verticali e orizzontali, modelli di business funzionali a migliorare la performance delle attività economiche, sociali e ambientali.

È importante il contenuto di conoscenza immateriale che è in grado di apportare un singolo soggetto alla rete per modificare scelte e comportamenti di gruppo.

Il secondo elemento è l'integrazione, che rappresenta la modalità di organizzazione dell'impresa in grado di coordinare le attività di un vasto gruppo di operatori. Sono quelli direttamente interessati al successo delle attività biotech e gli operatori indirettamente coinvolti nelle ricadute di tali attività: tipicamente le istituzioni pubbliche, gli ambientalisti, ed i numerosi soggetti che fanno parte delle categorie a rischio perché affetti da patologie cardiovascolari, oncologiche, diabete ed altro o facenti parte della terza età che in futuro dovranno usufruire delle terapie innovative sviluppate dalle biotecnologie. Grazie alla evoluzione di tecnologie abilitanti ad alta intensità di conoscenza, associate a elevata intensità di R&S, a cicli di innovazione rapidi, consistenti investimenti e posti di lavoro altamente qualificati si sono create nuove forme di progresso tecnico. Il terzo punto sono le ricadute che investono le istituzioni coinvolte nello sviluppo biotech secondo tre livelli di governance: nazionale, regionale, locale. I sistemi nazionali coinvolgono istituzioni politiche ed hanno una funzione prevalentemente pubblica di indirizzo della innovazione verso obiettivi d'interesse generale e sociale attraverso le linee guida che indicano le traiettorie di sviluppo e le risorse finanziarie. I sistemi regionali perseguono obiettivi più pragmatici attraverso la promozione della diffusione dei cluster la cui specializzazione segnala la capacità di promuovere l'innovazione in specifici ambiti d'interesse

disponendo di conoscenze e risorse idiosincratiche. Infine le istituzioni locali promuovono lo sviluppo biotech in accordo con i bisogni delle comunità e le risorse disponibili. Di seguito si riportano una serie di elementi di contesto che favoriscono lo sviluppo delle innovazioni biotech: i) il network realizza l'integrazione sinergica di conoscenze multidisciplinari negli ambiti delle scienze naturali, omiche, bioinformatica, bioingegneria, nano-materiali ed altri contributi integrati nelle KET sviluppati su piattaforme biotech multiscopo. I soggetti coinvolti sono collegati fra loro da relazioni scambio di strumenti, concettuali ed operativi, con effetto cumulativo capace di sviluppare le varie componenti del prodotto che rappresentano una fusione complessa di input materiali ed immateriali; ii) le piattaforme biotech, funzionanti come strutture multi-scopo in grado di realizzare prodotti e servizi utili per diverse applicazioni, richiedono capitali e competenze diversificate per il loro funzionamento: Permettono di diversificare le produzioni per servire una vasta gamma di clienti e di ridurre i costi d'uso della piattaforma; iii) con la rete si realizzano i modelli collaborativi che coinvolgono: 1) i grandi gruppi multinazionali biotech (GGBT) che controllano il mercato attraverso il brand dei loro prodotti e la capillare rete commerciale estesa a livello globale; iii) imprese di minori dimensioni dedicate a svolgere le varie fasi di sviluppo del prodotto, specializzate in funzioni di supporto utili allo sviluppo di applicazioni biotech complesse. Generalmente le collaborazioni sono frutto di spin off, localizzate in aree territorialmente ristrette. In Europa sono menzionati una trentina di cluster mentre in Italia abbiamo importanti cluster localizzati nella regione Piemonte, Lombardia, in Friuli Venezia Giulia l'area Science Park di Trieste, in Toscana l'area attorno a Siena ed altre località; iv) l'ambiente di sviluppo è caratterizzato da elementi di rischio ed incertezza che influenzano la messa a punto delle tecnologie e la realizzazione di prodotti in tempi programmati. In questo contesto le imprese biotech giocano un ruolo importante nella cattura della innovazione e nello sfruttamento; v) il successo commerciale del prodotto è frutto di una strategia di business focalizzata sulla proposta di valore del prodotto, sulla scelta di specifici segmenti di mercato per specifiche tipologie di clienti. Anche in questo caso occorrono strumenti concettuali per elaborare la strategia più appropriata in funzione delle caratteristiche di contesto. (Analisi PESTEL, ciclo di vita, catena, modelli di business); vi) la preparazione professionale del personale richiede generalmente lunghi cicli di formazione ed esperienze professionali, con acquisizione di conoscenze anche di tipo gestionale ed amministrativo per accompagnare lo sviluppo della innovazione lungo la catena del valore che si estende dalla acquisizione delle risorse originarie al prodotto finito e prevede numerose forme di collaborazioni interne ed esterne; vii) la bioinformatica svolge un ruolo crescente di supporto informativo per gestire le banche dati primarie (non specializzate) di dati biologici rappresentati come sequenze (sequenze di amminoacidi; sequenze di acidi nu-

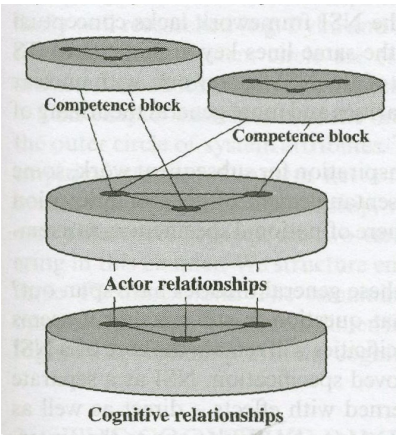
cleici), banche dati di strutture proteiche, alla ricerca di prodotti innovativi. Le innovazioni biotech influenzano i rapporti economici degli agenti che operano in questo ambito. Infatti i sistemi biotecnologici (TS) sono strettamente connessi con le opportunità economiche che derivano dalla conversione della conoscenza biotech in attività mirate alla realizzazione di profitti. Questa connessione stimola le relazioni di collaborazione fra le diverse organizzazioni coinvolti nei processi d'innovazione biotech. La collaborazione inter-organizzativa è offerta dallo sviluppo commerciale della tecnica rDNA da parte della Genentech[40], un esempio di impresa biotech moderna, capace di convertire il lavoro di ricerca universitario in tecnologia industriale con collaborazioni trasversali e verticali fra diversi attori[41] Fra le imprese partner di filiera si menzionano Eli Lilly and Company per la commercializzazione dell'insulina; fra le organizzazioni istituzionali: l'Università di California San Francisco, Stanford, la FDA (US Food and Drug Administration), l'ufficio brevetti, la National Academy of Sciences, lo U.S. Federal Political Action Committee (PAC) ed altri.

Case study: l'attività di seeding è stata sviluppata con 25 imprese generate da Genetech, il cui contribuito allo sviluppo economico è valutabile in un fatturato di circa 10 miliardi di dollari nel 1995 ed una crescita di quasi l'800% negli ultimi 10 anni. Al compimento dei 20 anni di Genentech sono state censite oltre 1.300 aziende biotecnologiche con oltre 108.000 occupati. La Genentech è stata assorbita nel 1990 dalla Hoffmann-La Roche AG che ha acquistato il controllo della maggior parte delle attività. Nel 2008 Genentech ha avviato una collaborazione con Roche e la sua controllata GlycArt per sviluppare il farmaco Obinutu-zumab. Nel febbraio 2010 Genentech ha avviato una collaborazione con l'Università della California, a San Francisco, partecipando a circa quindici altri progetti, di sviluppo farmaci di piccole molecole in neurologia. Nell'ottobre 2014 Genentech ha pagato 150 milioni di dollari in anticipo per collaborare con New-Link Genetics, con sede in Iowa, allo sviluppo di inibitori dei checkpoint. Nel giugno 2015 è entrata in una partnership con The Data Incubator per aiutare a formare ed assumere la prossima generazione di scienziati specializzati nell'analisi dati presso l'azienda. Nel gennaio 2015 ha firmato un accordo da 60 milioni di dollari con la 23andMe che le ha consentito di accedere alle banche dati sulla genomica e sui pazienti da essa posseduti. Il modello verticale sviluppato con relazioni fra partner a diversi livelli della catena del valore: ricerca scientifica, tecnologie innovative con competenze a blocchi incluse in un processo di assimilazione com-

[40] Sally Smith Hughes writes, Genentech: The Beginnings of Biotech, a historical account about the rise of Genentech Inc. Hughes takes the reader from the beginnings of biotech in 1973, to Genentech's creation by Robert A. Swanson and Herbert Boyer, to its Wall Street debut in 1980.

[41] Fra gli scienziati creatori di imprese biotech si citano: Cohen e Boyer, Heyneker, Rich, Keiichi, Kleid, Goeddel, Levinson; fra i venture capitalist: Swanson, Perkins, che hanno contribuito al finanziamento e al lancio della IPO di queste nuove start up.

plementare, sviluppo industriale e commerciale. (Valentin and Jensen, 2004). Lo sviluppo di strategie commerciali è in grado di sfruttare queste innovazioni per gestire le attività lungo la catena del valore, secondo un sistema produttivo multistadio mirato a generare valore aggiunto dalle varie innovazioni generate dalle competenze dei partner. Le conoscenze che si coniugano nel realizzare l'innovazione biotecnologica vengono modificate ed ampliate lungo questo percorso attraverso: i) l'aggiunta di nuove funzionalità, ii) l'integrazione e la ristrutturazione delle componenti della conoscenza, iii) l'accumulo di know-how specifico dell'applicazione (Carlsson et al., 2002). Questo percorso dinamico determina a sua volta continui cambiamenti e modifiche del programma di R&S, che incidono sulla dimensione della rete, sul numero degli attori coinvolti, sulle competenze a blocchi che costituiscono l'innovazione, sulla interazione cognitiva nella formulazione del problema, sulla proposta di valore, sulla estensione della catena del valore. L'approccio problem solving alla R & S coinvolge competenze interne ed esterne e flussi di informazioni, che cambiano il modello organizzativo d'impresa secondo il quale ogni unità diventa parte integrante di una rete più ampia di collaborazioni sinergiche finalizzate al raggiungimento di goal comunemente condiviso suddivisi e target definiti da indicatori per le singole fasi della catena produttiva. I cambiamenti di approccio alla ricerca che si manifestano durante la realizzazione degli stadi della catena dove le caratteristiche tecnologiche del prodotto si evolvono in funzioni di servizio per creare prodotti in grado di soddisfare i desideri dei clienti (Fig. 1.4). Ciò rende necessario creare una rete di interazioni, sulla base delle competenze richieste avviando nuovi modelli di collaborazione che coinvolgono imprese e università, laboratori governativi ed altre strutture di supporto.



Dimensione scientifica: incentivi alla innovazione, allocazione e utilizzo risorse, miglioramento risultati. Blocco di competenze per piattaforma tecnologica, blocco di competenze per strategie commerciali.

Dimensione relazionale: attori, network, reti e cluster. Contributi di conoscenze complementari per la soluzione di problemi biotech, economici, organizzativi tramite relazioni cooperative fra gli attori della catena del valore.

Dimensione cognitiva: conoscenze scientifiche e conversione in capacità tecnologiche con apporto di servizi, accesso a risorse immateriali, accumulo di conoscenza per lo sviluppo di nuove tecnologie.

Figura 1.4. Schema di integrazione a tre livelli: dimensioni scientifica, relazionale e cognitiva (TS). Fonte: Rasmussen, 2010

Lo schema emula un modello di catena del valore dove le caratteristiche della struttura del settore sono determinate dalla competitività delle imprese a loro volta correlata alla loro capacità di innovazione (Porter, 2008). Il paradigma della RBV (Resource Based View) suggerisce che raggiungimento degli obiettivi goal e target sono la condivisione all'interno dell'impresa integrata di risorse, abilità e competenze distintive quali know-how, tecniche, brevetti, marchi, reputazione ed immagine aziendale, capacità cooperativa dei dirigenti e prassi operative ben definite. La KBV (Knowledge Based View) suggerisce che queste risorse vengano acquisite attraverso l'interazione con diversi soggetti interni ed esterni all'impresa. Poiché le forme di impresa e l'aggregazione in ambito biotech variano, entrambi i paradigmi aiutano a spiegare la evoluzione del prodotto da risorse a bene economico scambiato sul mercato. La struttura del settore dipende dalle relazioni fra attori rappresentativi di diverse forme d'impresa le quali collaborano in un contesto assimilabile ad un cluster o distretto biotech. Fra le imprese annotiamo le DBF specializzate nella R&S strutturate in piattaforme originate dalla ricerca scientifica; le start up dedicate contribuiscono in modo significativo al miglioramento delle tecnologie; le multinazionali GGBT, GGF (Grandi gruppi biotech e grandi gruppi farmaceutici) si occupano della parte terminale della catena del valore occupandosi di strategie di business basate sulla gestione del marchio del proprio gruppo o per conto di altri. I GGBT possiedono in genere le seguenti caratteristiche:

- operano nell'ambito di prodotti biotech (ad esempio CSM / Purac, Lesaffre) ma esistono anche sottotipo di gruppi ad elevata tecnologia (ad es. Novozymes);
- operano in ambito di industria chimica (ad esempio BASF, DSM), nel settore agricolo (ad esempio, ADM, Cargill), nella industria alimentare (ad esempio Danisco);
- possiedono un Portafoglio tecnologico ampio ed integrato di prodotti industriali biotech;
- cooperano con altri gruppi non specializzati nella gestione di attività che concorrono a migliorare la performance della catena del valore.

La fig 1.5 illustra le molteplici interazioni fra gruppi differenziati per prodotti, servizi e competenze complementari secondo un modello di rete diffuso nel settore biotech farmaceutico.

1.8 Regolazione giuridica ed etica del settore biotech

Un importante ruolo nello sviluppo biotech è dovuto alle istituzioni che regolano i diritti di proprietà delle invenzioni biotech, del loro sfruttamento e della autorizzazione all'uso di prodotti derivati dalla manipolazione genetica. L'atteggiamento giuridico è importante nella adozione dell'innovazione in funzione della sensibilità dei cittadini valutandone le sensibilità etiche ma anche le conseguenze

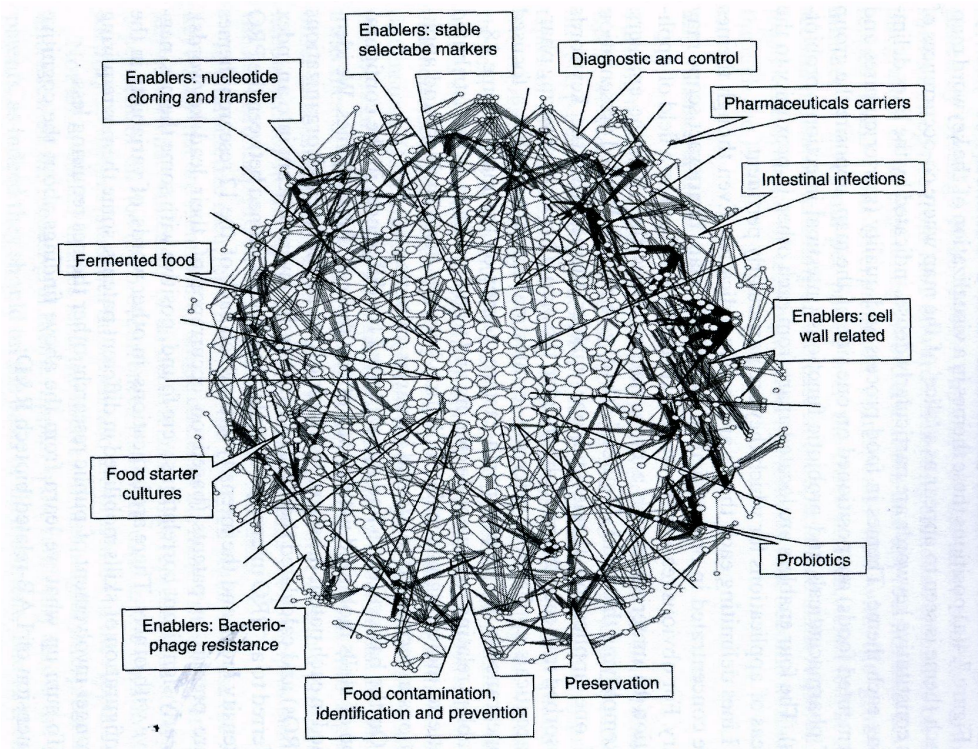


Figura 1.5. Network relazionale fra imprese operanti nel settore biotech per lo sviluppo di progetti di R&S. Fonte: Rasmussen, 2010

commerciali di veti aprioristici all'uso delle innovazioni biotech senza verifiche di campo. Ciò è dovuto ai molti problemi etici e domande sugli impatti sociali positivi e negativi che diventano espliciti quando si toccano argomenti relativi la manipolazione di specie viventi, la biodiversità che violano le regole naturali della riproduzione. La diffusione delle tecniche di rDNA, delle cellule staminali umane, della clonazione a scopo terapeutico, alimentano il dibattito sulla regolazione dell'uso delle biotecnologie.[42] Il problema non è solo di natura etica. Esistono diver-

[42] I potenziali rischi, di OGM in agricoltura riguardano: i) l'impatto tout court sull'ambiente di OGM (virus, batteri, pesci, animali, ...) che entrano come un soggetto del tutto nuovo in un ecosistema che non ha contribuito a crearli e a selezionarli; ii) la possibile tossicità e allergenicità dei prodotti alimentari derivanti dagli OGM; iii) il gene flow o flusso di geni da organismi transgenici ad organismi non-transgenici, in particolare da piante transgeniche a colture non transgeniche e specie selvatiche con le quali le piante transgeniche possono ibridare naturalmente (Dale e Scheffler 1996); iv) il trasferimento a batteri del terreno di plasmidi artificiali presenti in organismi transgenici in decomposizione (Nielsen et al 1997); v) il cosiddetto horizontal gene transfer, cioè il trasferimento occasionale di geni tra organismi molto diversi: per esempio tra batteri ed eucarioti mediante fenomeni di coniugazione (Tepfer 1993; Droge et al 1998). Con la tecnica CRISP molte delle obiezioni sono superate in quanto il gene editing non implica il trasferimento di materiale genico da specie diverse

se sensibilità fra USA e UE e all'interno fra paesi della UE che hanno condizionato la diffusione commerciale di questi prodotti. Le diverse norme legislative causano barriere che ostacolano le collaborazioni e la libera circolazione di prodotti biotech ponendo ipoteche pesanti sullo sviluppo e la sperimentazione biotech e sul commercio internazionale di prodotti realizzati in paesi più permissivi. L'uso delle bio-banche umane come input per la ricerca genetica e lo sviluppo di farmaci ha sollevato obiezioni circa la protezione della privacy e l'integrità dei donatori (McKelvey et al., 2004). Recentemente, alcuni paesi dell'Europa settentrionale hanno emanato leggi specifiche sull'uso delle bio-banche, mentre in altri paesi non esiste alcuna legislazione restrittiva. La regolamentazione governativa e la percezione della sicurezza da parte dei consumatori influiscono sulle innovazioni in settori come l'assistenza sanitaria, l'agricoltura e le produzioni agroalimentari, la farmaceutica, dove le ricerche sono sottoposte a severi protocolli di sicurezza, con costosi studi clinici. Ciò ha delle ricadute sulla redditività, sul potenziale di crescita e sulla sopravvivenza delle imprese specie nei primi stadi di sviluppo, con un 'elevato tasso di abbandono dei progetti di R&S in gran parte contribuisce all'elevato costo medio di un nuovo farmaco.

1.9 L'impresa biotech nel nuovo contesto di ricerca e trasferimento di conoscenza

Una caratteristica importante delle imprese che operano nel biotech è lo stretto rapporto di dipendenza fra scienza e business; le imprese, dato anche il profilo dello start-up per ricercatore, sono maggiormente coinvolte specie nello stadio iniziale in attività di ricerca. I ricercatori che diventano imprenditori, tendono ad interagire col network delle università ed altri istituti di ricerca da cui provengono allo scopo di acquisire nuove tecnologie e facilitare il transito dalla conoscenza alla tecnologia[43]. Queste iniziative collaborative comprendono un'ampia varietà di forme, che vanno dal lavoro condiviso all'acquisto di licenze per ricerche in esecuzione e sviluppo di brevetti con i partner accademici. La diffusione di pro-

ma la rielaborazione del genoma dell'individuo. Un approccio obiettivo considera gli atteggiamenti contro di precauzione e di sicurezza verso gli atteggiamenti pro e le conseguenze per il mercato. Nel caso del mais in particolare e in misura minore della soia, l'avversione agli OGM sta determinando la progressiva riduzione in Italia di queste colture a causa della insostenibile concorrenza del prezzo determinato alla borsa cerealicola di Chicago vs il costo del Mais europeo usando sementi convenzionali meno produttive e più vulnerabili alla piralide e ad attacchi fungini. Un secondo aspetto riguarda la proiezione a lungo termine dell'aumento della popolazione mondiale la cui richiesta di alimenti richiede aumenti di produttività delle colture cerealicole del 16% almeno, difficilmente raggiungibile con le colture convenzionali.

[43] La tecnologia è data dall'insieme di conoscenze, competenze, capacità scientifiche e tecniche, risorse immateriali (brevetti, licenze, marchi ed altro) che influenzano la produttività delle risorse materiali (strutture fisse e mobili, macchine, impianti, strumenti ed altre attrezzature) impiegate nei processi produttivi e per eseguire le attività richieste per trasformare gli input (a baso valore) in output (a valore elevato in grado di coprire i costi e generare profitti.

dotti radicalmente nuovi può essere particolarmente importante se l'obiettivo è la ricerca di nuovi mercati con soluzioni innovative a costi convenienti con quelle esistenti. Dati gli elevati costi di R&S e l'elevato rischio di insuccesso, l'industria biotech punta alle ricerche applicate per innovazioni di tipo incrementale più facili da convertire in tecnologia. Quando si inizia ad intravvede la possibilità di successo del prodotto è necessario sviluppare una organizzazione manageriale orientata al business gestita da esperti di gestione amministrativa, analisi di rischio, sviluppatori di strategie di mercato, esperti di mercati borsistici e finanziari, esperti in operazioni di acquisizioni e fusioni, per far crescere il valore dell'azienda. In questo caso sia i consumatori finali che i produttori potrebbero aver bisogno di un certo periodo di tempo per accettare il nuovo prodotto prima che sia possibile una sua diffusione su larga scala, come risulta dalle esperienze in ambito sanitario. Un esempio: Nobel Biocare, oggi leader mondiale degli impianti dentali iuxta-osseo oggi approvato dall'F.D.A statunitense, ha dovuto attendere oltre 10 anni per potersi inserire nel mercato, nonostante i risultati di esami clinici avessero dato responso favorevole di biocompatibilità basati sull'uso del titanio nelle protesi dentali. Nel corso degli anni, l'azienda ha speso grandi risorse nelle attività di comunicazione per informare e addestrare i dentisti di tutto il mondo, facendoli diventare clienti fidelizzati. Pertanto, l'impresa biotech deve investire in strategie di comunicazione per vincere le resistenze di clienti conservativi e istituzioni di controllo molto severe e ciò comporta costi maggiori. Se il prodotto fa parte di un nuovo metodo per diagnosticare o curare i pazienti, il personale sanitario deve essere riqualificato e convinto a cambiare le prassi routinarie apprendendo i principi di funzionamento ed acquistando strutture per realizzare la tecnologia. Queste considerazioni valgono anche per il settore agricolo-alimentare: se il pubblico scopre che questi prodotti sono sicuri, meno costosi e richiedono meno sostanze chimiche, è più probabile che li adottino[44]. Molti ricercatori sfruttano oggi metodi di editing del genoma, il più famoso dei quali è CRISPR-Cas9. Questi potenti strumenti possono essere usati per introdurre nuovi geni in una

[44] Lo studio sugli OGM condotto da ricercatori italiani della Scuola Superiore Sant'Anna e dell'Università di Pisa, con il coordinamento di Laura Ercoli, docente di Agronomia e Coltivazioni Erbacee all'Istituto di Scienze della Vita della Scuola Superiore Sant'Anna ha raccolto i risultati di ricerche condotte negli Stati Uniti, in Europa, Sud America, Asia, Africa e Australia ed ha dimostrato, che il mais transgenico è notevolmente più produttivo delle varietà tradizionali (da +5,6 a +24,5%), senza evidenti effetti collaterali, tranne la naturale diminuzione del "Braconide parassitoide" dell'insetto dannoso target "Ostrinia nubilalis" e minori concentrazioni di micotossine (-28,8%) nella fattispecie aflatossine e fumonisine (-30,6%) nella granella del mais. La European Court of Justice di recente ha sentenziato che, a meno di una "evidenza significativa" sul serio rischio per la salute umana, animale e ambientale causato dalla coltivazione di piante geneticamente modificate, gli Stati Membri non possono adottare misure d'emergenza per proibirne la diffusione. Lo studio dimostra che, dopo ventuno anni di coltivazione del mais transgenico in tutto il mondo, non esiste alcuna "evidenza significativa" di rischi per la saluta umana, animale od ambientale. Al contrario, i dati della meta-analisi indicano con chiarezza la diminuzione delle micotossine e fumonisine, sostanze contaminanti contenute negli alimenti e nei mangimi e responsabili di fenomeni di tossicità acuta e cronica.

pianta o in un animale, o per apportare modifiche mirate alle singole coppie di basi già esistenti del DNA per esaltare l'espressione genica. Sono tecniche molto più veloci e meno costose delle tecniche più avanzate di modifica genetica, permettendo anche ai soggetti con meno risorse di entrare nel settore. Ciò non è scontato per gli alimenti per i quali il consumatore è molto più cauto nell'accettare prodotti OGM o semplicemente modificati nella loro composizione originaria. A partire dagli anni '80, l'imprenditorialità accademica ha prodotto un gran numero di "biotecnologie dedicate" sia negli Stati Uniti che in Europa. Senza dubbio, questo fenomeno è in parte dovuto all'accorciamento, tra i risultati della ricerca biotecnologica e le applicazioni industriali. Quando c'è una grande sovrapposizione, ciò rende relativamente facile per i ricercatori universitari e altri soggetti scientificamente preparati ad individuare idee di prodotto/processo e business sulla base di scoperte scientifiche. Ma la collaborazione fra comunità scientifica ed altre organizzazioni non è sufficiente per realizzare attività commerciali di successo, occorre sviluppare relazioni, ad esempio, con potenziali utenti e clienti, fornitori di beni e servizi, distributori e finanziatori. Per quanto riguarda questi ultimi, i buoni rapporti con i venture capitalist che possono fornire i capitali occorrenti al decollo della iniziativa, sono particolarmente vantaggiosi.

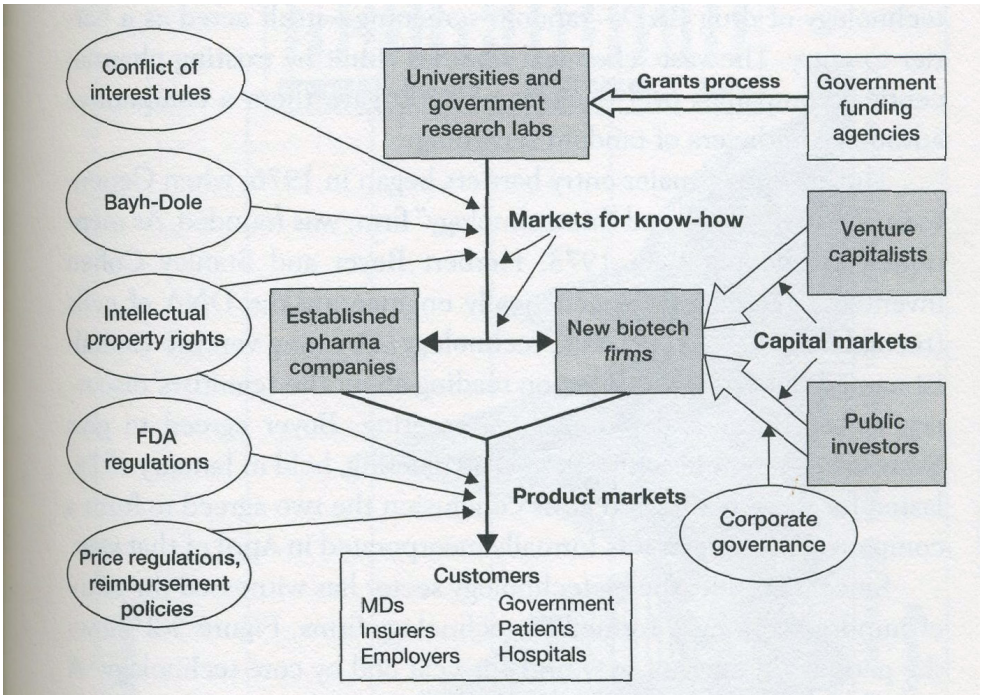


Figura 1.6. USA, interazione fra diversi soggetti nello sviluppo delle relazioni di business. Fonte G. Pisano Science-Business (1976)

1.10 Paradigmi economici dell'era post-genomica

L'industria biotech incorpora settori industriali che sono stati per lungo tempo caratterizzati da condotte di mercato di tipo oligopolistico esercitato da grandi gruppi presenti specie nel settore farmaceutico dove gli interessi economici e le opportunità di guadagno sono molto rilevanti. Il settore biotech ha tratto enormi vantaggi economici dalle interazioni con la comunità scientifica sollevando la questione del ruolo della scienza nello sviluppo economico della industria biotech e le ricadute della formazione biotech per nuovi processi industriali, per la conservazione delle risorse naturali e dell'ambiente in senso lato per la società, la salute ed il benessere della popolazione (McKelvey, 1996). Il contesto biotech si presta alla valutazione dei vantaggi derivati da investimenti in risorse pubbliche e private, che comporta l'analisi del rapporto costi/benefici degli investimenti in R&S i cui risultati sono valutabili in tempi mediamente lunghi mentre il miglioramento del benessere delle persone è di complessa quantificazione monetaria. In particolare, le cosiddette imprese dedicate alle biotecnologie (DBF) rappresentano la forma ideale di impresa per combinare risorse pubbliche e private nell'incentivare le dinamiche dell'innovazione a favore del benessere della popolazione (Saviotti, 1998). C'è una ragionevole presunzione che questo miglioramento sia correlabile allo sviluppo delle biotecnologie di terza generazione indirizzate alla correzione di difetti genici, oncologia, creazione di vaccini verso nuovi agenti infettanti batterici per combattere la resistenza agli antibiotici e virali che rappresentano gli agenti più insidiosi di patologie spesso letali combinando la immunizzazione con le già conosciute metodiche a quelle più recenti col prelevamento del gene causa della reazione antigenica che determina la formazione anticorpale rafforzandola con tecniche di ingegneria genetica. Genentech ed Amgen sono due esempi emblematici di imprese comparse nel periodo iniziale di sviluppo biotech. La prima si è concentrata su strategie di cessione di licenze commerciali per far fronte all'aumento dei costi della ricerca di nuove molecole, la seconda ha seguito una strategia di sviluppo interno sviluppando nuove molecole con una quota rilevante di risorse finanziarie proprie. Di fronte alle innovazioni biotech, i grandi gruppi multinazionali sono rimasti in fase di attesa per lungo tempo ed hanno risposto molto lentamente alle opportunità offerte dalla tecnologia del rDNA. Questi comportamenti prudenti hanno contribuito a facilitare l'ingresso in questo contesto industriale con elevate barriere d'ingresso, alle nascenti imprese biotech e start-up legate al mondo accademico. Di conseguenza, le grandi aziende biotech hanno acquisito con ritardo le innovazioni biotech, preferendo i più consolidati metodi della chimica combinatoria con danni che sono stati stimati nell'ordine di 3-4 miliardi dollari nel 1998 per il solo settore farmaceutico. All'inizio degli anni '90 a seguito del successo di Genentech, i grandi gruppi farmaceutici

hanno iniziato a comprendere le effettive potenzialità di business delle nuove biotecnologie, diventando molto attive nelle operazioni di fusioni ed acquisizioni di piccole imprese DBF che già avevano sviluppato applicazioni derivate dalla tecnologia dell'rDNA. Altre imprese "erlier mover" come Eli Lilly, Roche e/o Schering-Plough hanno a loro volta realizzato vantaggi economici dall'adozione anticipata di queste biotecnologie rispetto ai ritardatari (late mover). Dal confronto USA-Europa, emergono alcune differenze sostanziali: l'industria biotech USA sta attualmente attraversando una fase di consolidamento tramite operazioni di fusioni ed acquisizioni, che spesso producono forme di integrazione verticale con le imprese più piccole, accompagnate da un positivo aumento di capitalizzazione finanziaria delle medie imprese ed una migliore capacità da parte delle grandi aziende di sviluppare strategie di commercializzazione derivate dalla internalizzazione delle nuove tecnologie. L'industria europea presenta alcuni centri di eccellenza in Germania, Inghilterra e Francia ma la gran parte delle imprese rimane di piccole dimensioni e spesso sviluppano alleanze ed accordi di collaborazione o di integrazione con i gruppi multinazionali. Negli Stati Uniti, le alleanze sono principalmente sviluppate per potenziare il marketing e la distribuzione dei prodotti mentre nella UE le alleanze sono orientate a sviluppare la fase precedente di ricerca tramite fusione di start-up accademiche alla ricerca di una dimensione critica di sopravvivenza. Se le strategie evolutive dell'industria delle scienze della vita sono leggermente diverse negli Stati Uniti e in Europa, una caratteristica comune si ravvisa nella sostanziale analogia delle "reti dell'innovazione" un complesso mix di capacità ed interessi condivisi tra varie categorie di attori privati e pubblici che riconoscono l'importanza della cooperazione come strumento per lo sviluppo di nuove iniziative.

1.11 La rilevanza del Progetto Genoma (HGP) nello sviluppo biotech

Il sequenziamento del genoma umano noto come Progetto Genoma (Human genome project HGP vedi McElheny, 2010) è una esperienza pionieristica che ha inaugurato la fase nello sviluppo biotech diretta alla comprensione dei meccanismi genetici che presiedono alla sintesi proteica. Il progetto è stato caratterizzato in USA dalla competizione fra il Consorzio nazionale un Ente pubblico di ricerca e la società creata da Venter (2007) che perseguiva obiettivi di ricerca da sfruttare per scopi privatistici. Lanciato ufficialmente nel 1988 si è stimato che questo programma di ricerca, iniziato nel 1990 in USA, abbia assorbito circa 3,3 miliardi di dollari nel corso della sua durata di 13 anni. La quantità di informazioni derivate dal sequenziamento, non ha chiarito completamente i meccanismi genetici che regolano la produzione delle proteine, tuttavia rappresentano un interessante progresso nella inferenza scientifica interdisciplinare che oltre a progressi scientifici rilevanti ha prodotto ricadute commerciali interessanti.

Questo progetto ha messo in evidenza l'importanza del modello collaborativo che ha coinvolto esperti di biologia molecolare, chimica, meccanica, robotica, nuovi materiali, statistici e bio-informatici per accelerare la conversione di conoscenze acquisite sui meccanismi biochimici del DNA tramite piattaforme tecnologiche di materiali, strumenti e procedure per l'analisi finalizzata del materiale genico. Le scoperte più interessanti sono state fatte nell'ambito delle malattie ereditarie, test genetici, terapie geniche, tolleranza ai farmaci e terapie mirate di tipo oncologico o su specifiche patologie meno diffuse. Secondo lo studio "Economic Impact of the Human Genome Project" (Battelle, 2011), da 3,8 miliardi di $ investiti si sono ottenute ricadute economiche stimate in 796 miliardi di $; si può quantificare in un effetto moltiplicatore di 47 dollari generati per ogni dollaro speso nel progetto durato 13 anni. Questi dati dimostrano come le innovazioni biotech organizzate su piattaforme in gran parte dedicate alla ricerca, possano sviluppare volumi di business rilevanti coinvolgendo i settori della medicina, farmacia, energie rinnovabili e nella fattispecie la fotosintesi clorofilliana, il riciclo dei rifiuti, le scienze agrarie e veterinarie ed altre. Il reddito personale generato dallo HGP come salari e sussidi è stato valutato in 244 miliardi di dollari nell'arco temporale del progetto, con una media di 63.700 dollari di reddito pro capite per anno lavorativo. Dal completamento dello HGP nel 2003, gli investimenti federali nella ricerca genomica si possono configurare come segue: nel 2010, la spesa per l'HGP da parte del National Institute of Health (NIH) e del Dipartimento di Energia (DOE) è ammontato a 5,6 miliardi di dollari. Nei sette anni seguenti, la spesa dedicata alla genomica da parte del governo federale ha totalizzato 7,2 miliardi di dollari. Nel 2010 la genomica ha creato direttamente più di 51.000 posti di lavoro e indirettamente oltre 310.000 posti, (Battelle, 2008) di cui 20 miliardi di dollari spesi in occupazione e 67 miliardi di dollari investiti nella economia degli Stati Uniti. Con i progressi realizzati in questi anni il costo del sequenziamento del genoma umano è crollato da 1 miliardo di dollari all'inizio del HGP a 300-1.000 dollari odierni. Il numero di malattie di cui si può ravvisare una origine genomica identificata è passato da 61 nel 1990 a quasi 5.000 di oggi. Più di 100 farmaci attualmente sul mercato sono stati ottenuto con la farmacogenomica. Il progetto ha coinvolto l'apporto delle seguenti discipline:

- ricerca omica individuati dal progetto per migliorare la nostra comprensione della distruzione di organismi viventi. Non solo indicano la varietà di percorsi di ricerca per nuove applicazioni di diagnostica e terapie;
- proteomica identificazione della costellazione di tutte le proteine della cellula e studio delle loro strutture e attività. Cambiamenti e differenze nell'espressione genica dovrebbero consentire l'identificazione di proteine che potrebbero essere coinvolte nel passaggio da cellule sane a cellule cancerose); le applicazioni sono test genomici e correlati (laboratori medici e diagnostici);

- genomica funzionale osservazione dei cambiamenti nei modelli animali quando un gene con una funzione sconosciuta viene attivato e disattivato;
- genomica strutturale osservazione della struttura 3D e l'evoluzione delle proteine rilevando l'influenza delle variazioni 3D sulle loro funzioni biologiche. Le applicazioni consistono in servizi di ricerca scientifica e sviluppo;
- genomica di clonazione osservazione dei tratti di cromosomi contenenti geni che si sono manifestati, in relazione ad una malattia specifica. A partire dalla malattia, il lavoro viene eseguito in una direzione opposta al fine di identificare sequenze di geni attivate nei pazienti e non attivate in persone sane;
- trascrittomica analisi su larga scala degli mRNA per determinare dove, quando e in quali condizioni sono espressi i geni;
- farmacogenomica osservazione delle differenze nelle sequenze di geni tra gli individui al fine di identificare mutazioni geniche che possono essere utilizzate per prevedere la suscettibilità alle malattie e identificare i trattamenti specifici appropriati;
- bioinformatica legata alla genomica (servizi di programmazione informatica personalizzata).

1.12 Implicazioni economiche del progetto Genoma Umano (HGP)

Le ricadute economiche del progetto HGP (Progetto Genoma) e dalla successiva era post HGP sono due: i) la rilevanza economica della componente immateriale nella valorizzazione del processo produttivo: processi di generazione della conoscenza, accumulo di conoscenza e uso della conoscenza come input del processo produttivo sono diventati sempre più rilevanti col progredire delle tecnologie informatiche combinate alle scienze omiche che hanno caratterizzato lo sviluppo della biologia molecolare; ii) il cambiamento organizzativo delle imprese grandi e piccole che ha influenzato e modalità di progettazione e di sviluppo dei prodotti. La maggiore managerialità in questa attività si evince dalla maggiore attenzione dedicata alla catena dell'innovazione (a partire dall'esame preliminare di un ampio spettro di target e lead), con pianificazione più accurata dei tempi di sviluppo del progetto, ricerca dei partner strategici con i quali stabilire delle coalizioni opportunistiche. La prima valutazione economica porta a considerare l'HGP come un punto di partenza della industria delle scienze della vita. La conoscenza del funzionamento dei genomi degli organismi viventi ha provocato cambiamenti strutturali nelle modalità di apprendimento, nell'accumulo di conoscenza, nella gestione dei progressi tecnologici al fine di sviluppare opportunità economiche (Tab. 1.2). Sebbene le informazioni sul funzionamento del genoma non siano ancora sufficientemente sviluppati per comprendere a fondo i meccanismi biologici della riproduzione cellulare, della trascrizione dei caratteri, della espressione

genica si è sviluppato un rapporto più stretto fra la componente scientifica del progetto biotech e la componente gestionale in grado di assicurare la conversione del progetto in una forma d'impresa ad alto rischio.

Tabella 1.2. Impatto economico cumulativo dello HGP: periodo 1988-2010 (in miliardi $). Fonte: Battelle report 2011

Impact	*Employment (Job-Years)*	*Personal Income*	*Output*	*State/Local Tax Revenue*	*Federal Tax Revenue*
Direct Effect	710,819	71.4	264.8	3.5	13.0
Indirect Impacts	1,298,216	89.2	265.8	10.8	18.0
Induced Impacts	1,818,459	83.3	265.7	15.2	17.9
Total Impact	3,827,495	243.9	796.3	29.5	48.9
Impact Multiplier	5.38	3.42	3.01	8.37	3.75

1.13 Bioinformatica, scienze omiche e ricadute economiche

Raymond McCauley, fondatore dell'Hackerspace BioCurious e presidente del Dipartimento di biotecnologie della Singularity University, afferma che: "La rivoluzione delle biotecnologie si trova allo stesso punto in cui era giunta la rivoluzione informatica nel 1980, ma al posto dei personal computer i giovani talenti del ventunesimo secolo si stanno concentrando sulle strutture genetiche e sulla elaborazione di tecnologie in grado d'intervenire sul genoma per finalizzarlo ad obiettivi progettuali. Questo approccio, sta gettando le basi per gli scienziati del futuro nell'approfondimento causale sempre più circostanziato fra gene e sua espressione. Le strategie di Microsoft e Adaptive Biotechnologies, hanno annunciato l'avvio di una partnership per applicare l'IA nei progetti di decodifica dell'azione del sistema immunitario nella diagnostica e cura delle malattie. La bioinformatica è una disciplina che sta acquisendo un ruolo fondamentale nello sviluppo delle scienze omiche. Metodi computazionali applicati alla tecnologia digitale dei dati biologici ha iniziato ad avere un'importanza crescente nell'area della bioscienza e della biotecnologia. Con la genomica e l'era post-genomica l'attenzione dei ricercatori si è indirizzata alla archiviazione, gestione, analisi e uso dei dati generati da esperimenti che usano le tecniche HTS e automazione del laboratorio. La bioinformatica risulta essere la combinazione fra biologia, chimica combinatoria, tecnologie genomiche, informazione, matematica e metodi statistici inferenziali (Hodgman, 2002) è al centro della rivoluzione genomica e quindi centralmente coinvolta anche nei problemi interpretativi che stanno emergendo sulla comprensione delle specifiche funzioni biologiche del gene. La bioinformatica è definibile come insieme di metodologie di calcolo per analizzare l'enorme quantità di dati prodotti da esperimenti attuati per comprendere il

funzionamento del genoma, la fabbricazione di proteine, le proprietà funzionali delle proteine stesse. Alcune delle operazioni che ricorrono con maggiore frequenza nei laboratori genici sono l'allineamento, la modellazione 3D e lo studio delle proprietà spaziali delle proteine, la gestione delle banche dati genetiche. L'introduzione e l'utilizzo industriale dei chip di DNA per esprimere mRNA e tRNA necessari per comprendere le fasi di elaborazione della sintesi proteica (proteomica), richiedono enormi capacità di calcolo. Si è stimato che il numero di proteine sia da quattro a sei volte superiore al numero dei geni umani, ciò significa che non esiste una correlazione univoca fra gene e proteina ma un gene può collaborare con altri geni nella realizzazione di nuove proteine. Comprendere il divario tra geni umani e proteine umane contribuirà a chiarire il ruolo della proteomica e l'importanza strategica della bioinformatica in questo campo. L'aumento della conoscenza all'interno e all'esterno del settore delle scienze della vita, è causata anche dall'introduzione di tecniche combinatorie e dall'ibridazione di più tecnologie. L'interfaccia tra sostanze biologiche e non biologiche è importante per la produzione di nuovi sensori e dispositivi elettronici. Quando sono connesse ai gate del transistore, le molecole biologiche possono influenzare e/o alterare le caratteristiche elettroniche, la capacità di commutazione e "sensing". La nanotecnologia e la ricerca dei sensori appaiono le aree più interessanti nella diffusione della elettronica in biologia. Da un lato, le strutture di controllo e le sovrastrutture di molecole biologiche, le interazioni superficiali inclusa la fabbricazione di pori sub-micron, l'orientamento dei comportamenti delle cellule e dei neuroni sono aree promettenti di interfacciamento di tecnologie originate da diverse discipline (fisica, matematica, informatica e automazione e così via). D'altra parte, le tecniche di sensibilità sono fondamentali per comprendere i meccanismi biologici. L'approccio alla bioinformatica ha implementato la visione sistemica, interdisciplinare e quantitativa dello studio biotech contribuendo ad accelerare sia il progresso biotech sia la formazione di nuovi tipi di imprese integrate nella catena del valore della ricerca e nelle collaborazioni in rete tramite fusioni, alleanze, joint venture e vari accordi di collaborazione. La strategia della innovazione all'interno del settore delle scienze della vita si è così modificata: tende a perdere d'importanza il laboratorio come luogo elettivo della innovazione biotech mentre acquistano rilevanza crescente gli strumenti informatici nella raccolta di dati, nella automazione degli esperimenti, nella diffusione di strumenti di monitoraggio, controllo ed elaborazione risultati, nella capacità di estrarre informazioni dalle grandi masse di dati da parte di programmatori esperti. Cresce la quantità di innovazioni che sono il risultato di simulazioni effettuate tramite l'uso di banche dati o di elaborazioni di modelli virtuali. L'aspetto economico riguarda le modalità di interazione fra l'imprese e la scelta di strategie per indirizzare ed ottimizzare la ricerca ai fini della valorizzazione dei risultati. Le scelte strategiche riguardano anche come sviluppare un approfondi-

mento su un particolare problema biologico o come sviluppare una strategia di sistema imperniata sulla piattaforma per ottenere una quantità diversificata di risultati utili, atti a spiegare il comportamento di un gene, nello sviluppo di una patologia o nella funzionalità proteica ed altro. Allo stesso modo, le strategie differiscono in base alla lunghezza del tempo richiesto per la messa a punto della innovazione dei prodotti per i mercati finali. Così il modello di business delle imprese biotech si è specializzato nei ruoli, affidando alle DBF il ruolo di sviluppo delle innovazioni mentre le società multinazionali (MNC) si occupano prevalentemente della commercializzazione dei prodotti da loro brevettati e della promozione del loro marchio (i.e. Roche, Novartis, Monsanto). Esse stipulano collaborazioni con società di minori dimensioni che si occupano di specifici problemi di ricerca e con ditte biotecnologiche dedicate alla bioinformatica. Si sono così create collaborazioni quali consorzi, joint venture, processi d'integrazione fra imprese biologiche, società bioinformatiche, università, istituzioni scientifiche pubbliche, altre società fornitrici di servizi vari. L'economia biotech si propone di interpretare gli effetti delle attività fra questi soggetti, la distribuzione della innovazione all'interno delle scienze della vita, i criteri per redistribuire i costi e i ricavi realizzati lungo le catene del valore. Quindi, è necessario in un contesto di industria biotech più matura ridefinire i ruoli istituzionali dei diversi soggetti pubblici e privati all'interno dei processi di innovazione, le collaborazioni finalizzate ai cambiamenti innovativi partendo dallo schema shumpeteriano che ha come punto fondamentale la distruzione di modelli produttivi ed organizzativi derivati da tecnologie precedenti. Una componente importante del PBT è costituita dalla cospicua quantità di capitale umano investito: laureati e PhD e ricercatori hanno affrontato processi formativi di lungo periodo, stage e soggiorni in diversi paesi acquisendo capacità di progettazione e collaborazione non facilmente riproducibili. È mutata la organizzazione del lavoro in laboratorio con passaggio dalle funzioni manuali di preparazione dei kit sperimentali e di esecuzione routinaria di analisi a funzioni di creazione di conoscenza con la elaborazione di un vasto numero di dati sperimentali ottenuti da esperimenti multitask automatizzati e HTS. La massiccia introduzione della robotizzazione nell'HTS ha consentito di moltiplicare il numero delle prove sperimentali riducendone il tempo di esecuzione. La produzione automatizzata e interconnessa con sistemi guidati da algoritmi di intelligenza artificiale è in grado di migliorare la loro efficienza produttiva apprendendo dall' l'esperienza sulla interpretazione del significato di dati sperimentali sul numero crescente di potenziali bersagli farmacologici. Queste capacità vengono ampliate dal collegamento con altre macchine (machine learning) per scambiarsi informazioni in totale autonomia facendo in modo che la produzione sia soggetta ad un processo di miglioramento continuo (deep learning). Il trasferimento di queste innovazioni è un processo che avviene anche in modo tradizionale attraverso la sperimentazione di

laboratorio, l'inconveniente è dato dalla innovazione discontinua e necessita di continui aggiustamenti. La ricombinazione fra queste due categorie di fattori produttivi capitale e lavoro viene imposta dai mutamenti di produttività e dei costi dei fattori. IL PT deve essere considerato alla luce delle potenzialità sviluppate dalle modalità di accesso alla conoscenza, dal crescente contenuto immateriale della sperimentazione, dal numero crescente dei dati (numerici, frequenze, posizione, immagini, big data per analisi genomiche e farmaceutiche) per elaborazioni statistiche e diagnostiche e della riorganizzazione del lavoro secondo criteri di specializzazione. Con lo sviluppo della bioinformatica le interazioni, le interdipendenze trascendono i confini tradizionali del settore mentre emerge l'istituzionalizzazione della bioinformatica come paradigma scientifico e tecnologico in grado di cambiare la natura e la diffusione dei processi innovativi (DIP) fra grandi e piccole imprese e di superare i limiti della specializzazione regionale o della collaborazione fra paesi diversi. La bioinformatica favorisce l'emergere di nuove professionalità basate su analisi quantitative con elaborazione di modelli formali basati su algoritmi matematici e statistici con rappresentazione di sistemi biologici per mezzo di opportuni modelli e la loro simulazione, consultazione di librerie per lo sviluppo di bio-applicazioni (alfabeti, simboli, liste di simboli, sequenze), operazioni di base su sequenze (trascrizione, complemento, inversa, traduzione, Input/output di sequenze da file). Una dimostrazione di questo approccio è il progetto Lion una struttura fondata nel 1997, a Heidelberg (Germania) per sviluppare collaborazioni bioinformatiche fra ricercatori della UE. Hanno collaborato a questo progetto diverse società: Bayer, Boehringer Roche, Shering, Du Pont, Merk, Nestlé, l'Istituto europeo di bioinformatica, il laboratorio europeo di biologia molecolare, IBM e Celerà, Janssen, Glaxo e Netgenics. LION Bioscience, è una struttura di network la cui mission consiste nello sviluppare le capacità scientifiche e tecnologiche atte a diffondere conoscenze utili ai propri membri. Iniziata con una società di bioinformatica dedicata allo sviluppo di software per il sequenziamento genetico si è sviluppata con la messa a punto della piattaforma tecnologica implementata dall'European Bioinformatics / Institute - EBI). Il sistema di sequenze (SRS) rappresenta la tecnologia chiave nel campo della bioinformatica per la interrogazione e la navigazione all'interno di database biologici riuniti in un'unica interfaccia (LION Bioscience). Con LION si è formata una nuova modalità di sviluppo di attività biotech attraverso la offerta di strumenti e servizi di bioinformatica (DBIF) per soddisfare esigenze interne di imprese socie ed altre imprese orientate a sviluppare contenuti per il data-base. Fra le attività più complesse coordinate da LION c'è lo sviluppo della pipeline farmaco nelle fasi di: scoperta, preclinica e clinica, verifica, convalida statistica. Fase di scoperta include la individuazione del target, dei lead ed ottimizzazione del loro sviluppo. La scelta della piattaforma tecnologica è funzionale alla individuazione dei lead target. I primi dodici mesi di analisi possono essere i più

cruciali per il successo della molecola candidata attraverso la convalida del bersaglio, l'identificazione del lead e l'ottimizzazione del processo. Dal lead target si passa al "lead compound" (letteralmente "composto primario" o anche "composto guida"). Secondo la terminologia della ricerca farmaceutica di base il lead compound è un composto chimico che possiede attività farmacologica o biologica, la cui struttura chimica è usata come punto di partenza per modifiche atte ad incrementarne potenza, selettività e parametri farmacocinetici. Una metodologia molto utilizzata dalle industrie farmaceutiche per identificare nuovi lead è l'HTS (High throughput screening), che permette di effettuare screening random, per passare al vaglio un gran numero di composti biologici e individuare le molecole che possiedono potenzialità terapeutiche desiderate. Si tratta di un'operazione vantaggiosa che permette di saggiare migliaia di composti scartando a priori quelli non interessanti e riducendo in questo modo il numero di possibili candidati. Per la ricerca di base in chimica farmaceutica un approccio sperimentale importante è lo studio della relazione struttura-attività (SAR), che segnala la relazione esistente fra la struttura tridimensionale di una molecola e la sua bioattività. Individuando i gruppi funzionali responsabili di provocare un certo effetto su un bersaglio biologico dell'organismo, è possibile apportare modifiche strutturali a molecole dotate di attività farmacologica. Tenendo presente la regola di Lipinski: un algoritmo deve basarsi su regole semplici che suggeriscono almeno sulla carta, l'efficacia del farmaco. Il metodo QSAR (Quantitative structure-activity relationship) permette di ideare la struttura di un composto mediante calcoli che coinvolgono una serie di descrittori molecolari, i quali rappresentano le proprietà chimico-fisiche biologiche. L'attività di un elemento a livello dell'organismo è profondamente influenzata dalle caratteristiche molecolari, dall'orientazione nello spazio degli atomi, dalla solubilità e dalla capacità di oltrepassare le membrane biologiche. Inoltre, grazie anche al progresso nelle conoscenze della farmacologia molecolare, è possibile utilizzare nuovi approcci alla progettazione di farmaci, basati su simulazioni di interazione farmaco-recettore. Tale metodo di indagine è noto come "molecular modelling", e prevede la conoscenza molecolare del farmaco bersaglio che si vuole progettare; in questo modo è possibile formulare il nuovo composto in base alla struttura del proprio target, alla sua composizione chimica e alla sua orientazione nello spazio. In alcuni casi non si hanno informazioni a sufficienza sulla struttura del target o sulla sua identità, pertanto si ricorre alla progettazione di nuove molecole sulla base di composti precedentemente studiati per lo stesso scopo e dotati di profili di attività favorevoli. Nelle fasi più avanzate dello sviluppo farmaco occorre sviluppare la protezione dei diritti di proprietà intellettuale (IP). La mancata valutazione dei costi sostenuti lungo tutta la filiera farmaco è una delle ragioni principali del fallimento di moti progetti. Le stime variano, ma alcuni progetti costano 80-100 milioni di dollari solo per sviluppare le ricerche preliminari, altri 80-100 milioni per

la Fase I, 200-400 milioni per la Fase II, la fase III richiede investimenti più elevati oltre 400 milioni.

La Figura 1.7 illustra il modello di business di LION secondo una matrice che rappresenta il set di funzioni del protocollo sperimentale. Vengono riportati i passaggi tipici della pipeline dell'innovazione farmaceutica. Alla sinistra ci sono le due funzioni relative alla rilevazione di potenziali bersagli (biologici) rispettivamente il target finding e il target validation che individuano il ruolo della bioinformatica in questa fase di pre-ricerca. Procedendo verso destra, si trovano le fasi successive del processo di innovazione farmaceutica. Questi passaggi comportano l'identificazione progressiva dell'entità chimica potenzialmente efficace (lead finding) con i test di validazione del farmaco a cui seguono i test tossicologici iniziali (preclinici e infine gli studi clinici Muovendo lungo l'asse verticale della matrice vengono elencate le diverse tecnologie informatiche utilizzate per la messa a punto del farmaco. In fondo sono riportati il contenuto dei dati: nella la parte sinistra sono rappresentati dati biologici di strutture proteiche e procedendo verso destra si trovano le banche dati chimiche (tradizionalmente il dominio delle imprese chimico-informatiche). Procedendo verso l'alto i primi due livelli si riferiscono a soluzioni software per l'integrazione di dati provenienti da fonti diverse e forniscono un ambiente computazionale rivolto ad integrare le diverse applicazioni software. Il livello successivo si riferisce all'analisi dei dati stessi e include il software di analisi della sequenza genomica. Gli ultimi due livelli si riferiscono a sistemi di informazione e gestionali utili ad ottimizzare le decisioni di filiera.

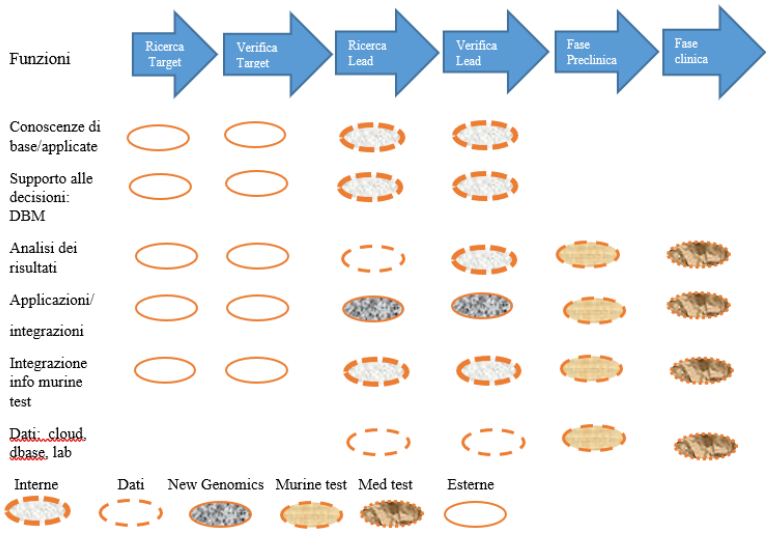


Figura 1.7. Diverse strategie di organizzazione dei processi innovativi della pipeline farmaco secondo lo schema LION. Adattamento a Rasmussen Inovation and commercialization in Biopharma

La complessa natura delle tecnologie coinvolte e la pressione competitiva spingono verso una maggiore cooperazione fra imprese specializzate nello svolgimento di attività appartenenti ad aree di conoscenza diverse e complementari: genetica informatica, consulenze, R&S, digi-vision HTS, gestione e finanziamento. Ciò ha prodotto una progressiva concentrazione di conoscenze, metodologie di elaborazione dati all'interno della organizzazione LION. Nel corso di cinque anni, LION ha compiuto un tragitto bio-informatico evolutivo importante integrando le matrici delle scienze della vita con i metodi di calcolo sviluppati dalla bioinformatica. Inseguito LION si è ritirata dalle attività di ricerca farmaci orientandosi verso la ricerca di partnership con aziende partner in grado di sviluppare nuovi farmaci. Il processo di innovazione esterna si è accentuato con lo sviluppo di interfacce fra bioinformatica e produzione/commercializzazione di farmaci di rilevante interesse commerciale. La figura 1.5 riporta gli agenti economici interfacciati con la Life Science Informatics della LION dedicata allo svolgimento di funzioni complementari e scambio di servizi integrati. Al centro della figura, la LION rappresenta il core business attorno il quale si è sviluppata una struttura reticolare con le diverse collaborazioni. In particolare si osserva che la crescita di LION è caratterizzata dalla interfaccia fra pubblico e privato che ha potenziato significativamente i flussi di conoscenza. Con la crescita delle bio-banche, I flussi di distribuzione di conoscenza tra pubblico e privato si sono modificati, e parallelamente sono mutate le modalità di accordi sugli assetti proprietari, sulla definizione dei diritti di proprietà intellettuale, sugli aggiornamenti, sull'accessibilità ed interoperabilità delle banche dati. Inizialmente i database erano di proprietà esclusiva di alcune società e consorzi (ibrido pubblico-privato) quali consorzio SNP, fornitori di contenuti commerciali (Celera) e di dati di natura biotech (ad esempio Glaxo SmithKline e Syngenta). Per le aziende facenti parte del gruppo LION (ad esempio Oxford Glycoscience), gli asset proprietari tra questi agenti economici si sono modificati influenzando gli scambi di informazioni. Il cambiamento più rilevante è imputabile ai fornitori di contenuti, Incyte e Celerà che sono state costrette ad aumentare la redditività dei nuovi farmaci, a seguito della diminuzione della redditività economica dei principali database proprietari a causa della diffusione di banche date pubbliche di libero accesso.

1.14 Le bio-banche: supporto della innovazione biotech

Secondo la European Biobank dell'Università di Maastricht con il termine "biobanca" si intende un'unità operativa che fornisce servizi di conservazione e gestione del materiale biologico e dei relativi dati clinici, in accordo con il codice di buon utilizzo e di corretto comportamento e con le indicazioni dei Comitati Etici e delle Università. Le biobanche si occupano di raccogliere materiale biologico umano, rappresentato da campioni di tessuto, di sangue, linee cellu-

lari e DNA estratto da cellule per varie sperimentazioni. La origine dei reperti biologici dev'essere rintracciabile e la maggior parte dei campioni attualmente conservati nelle biobanche sono stati utilizzati per scopi di: assistenza sanitaria (ad esempio diagnostica); ricerca scientifica, sperimentazione di nuove terapie per malattie genetiche. Le biobanche genetiche si caratterizzano per la raccolta e la conservazione di campioni provenienti da:

- persone e famiglie con patologie genetiche;
- gruppi di popolazione con alta frequenza di portatori o di affetti da patologie genetiche;
- popolazioni con caratteristiche genetiche idonee per l'individuazione di geni di suscettibilità (es. popolazioni con ridotta variabilità inter-individuale, forte endogamia);
- gruppi di popolazioni idonee per studi di farmacogenetica;
- gruppi di popolazione utilizzati come controllo.

Tali archivi hanno attirato l'attenzione del mondo scientifico perché costituiscono una risorsa preziosa proprio in rapporto allo sviluppo delle conoscenze sul genoma umano. Durante l 'ultimo decennio, l'interesse per le biobanche nella ricerca medica è aumentato drammaticamente, a seguito dei progressi nella genetica e della biologia molecolare, per la ricerca dei geni responsabili di patologie e più in generale per la ricerca delle correlazioni tra ereditarietà, ambiente e suscettibilità alla malattia. Oltre a fornire nuove conoscenze fondamentali sui processi biologici e sui meccanismi molecolari alla base di varie disfunzioni umane, i dati delle bio-banche sono un punto di partenza per lo sviluppo di nuovi prodotti industriali, come test diagnostici/prognostici e farmaci. Questo è il motivo per cui negli ultimi anni le grandi case farmaceutiche, nell'ambito delle loro attività di scoperta di nuovi farmaci, si sono impegnate in progetti di ricerca utilizzando le biobanche come strumento di inferenza sulle possibili correlazioni fra i geni causa di malattie e i relativi bersagli farmacologici. L'interesse per lo sviluppo di farmaci e marcatori "basati sulla genomica" e la tendenza all'esternalizzazione dell'industria farmaceutica, ha creato un forte interesse per le bio-banche. Nel corso degli ultimi 10 anni, sono state sviluppate diverse specializzazioni dedicate alle "società di genomica clinica" per l'avanzamento degli studi di genetica umana sia nel Nord America che in Europa. Per queste società, le biobanche costituiscono una risorsa chiave a cui possono accedere sia raccogliendo materiali di proprietà dei pazienti sia collaborando con ospedali, università e centri di ricerca. Per poter ottenere risultati significativi dalla ricerca è necessario non solo disporre di un numero molto elevato di reperti biologici, ma anche di informazioni dettagliate e affidabili sui donatori. Poiché è spesso difficile per i ricercatori universitari disporre di fondi sufficienti per finanziare la raccolta dati, è aumentato il contributo dell'industria nel finanziare le bio-banche ma ciò ha comportato la privatizzazione delle scoperte

scientifiche. Questo impoverimento della diffusione di risultati utili suggerisce di accrescere la collaborazione tra industria e istituzioni pubbliche e la cooperazione tra scienziati, a livello nazionale e internazionale, fondendo le bio-banche locali, per ridurre i costi di gestione ed aumentare l'efficacia della ricerca.

Glossario

Premessa

Il ruolo del glossario è di stimolare i meccanismi attivatori dell'apprendimento attivo (percettivo, semantico, concettuale) secondo logiche di network neuronale (NN). Il NN è un sistema dinamico composto da n unità (o neuroni) $\sigma 1, \ldots, \sigma n$ in stato attivo o latente. Essi interagiscono fra loro attraverso sinapsi che consentono lo scambio di segnali elettrici e chimici. La costruzione delle sinapsi sta alla base dell'apprendimento attivo finalizzato ad elaborare strategie la cui complessità dipende dal numero delle connessioni fra neuroni. I neuroni quindi rappresentano i nodi di una rete orientata al raggiungimento di obiettivi ed i collegamenti sono responsabili del processo di elaborazione della informazione. La conversione dello stimolo esterno in informazione memorizzata dipende non solo dal tipo di stimolo ma anche dal suo contenuto emotivo La memoria associativa si occupa del deposito dell'informazione mentre i processi dinamici sovraintendono al recupero della stessa. I percorsi orientati sono esempi di modelli concettuali finalizzati a fornire soluzioni a un dato quesito. Un esempio: elaborare una strategia biotech per il business. Uno dei percorsi concettuale può essere rappresentato come segue: cattura dati (da esperimento o data base) – elaborazione di informazioni inerenti la R&S – formulazione di decisioni – scelte tecnologiche – modello teorico – elaborazione del prototipo di laboratorio – scelta del tipo d'impresa – formulazione di obiettivi – massimizzazione del profitto – vincoli – strategia (scaling up ed economie di scala) – mercato – valore aggiunto di filiera – vantaggio competitivo. I termini del glossario organizzati secondo questo percorso concettuale fungono da stimoli ai neuroni che attivano le sinapsi reperendo le informazioni dalle esperienze fatte lungo percorsi più o meno complessi. Questo è il processo di concettualizzazione dello stimolo semantico iniziale del termine che si traduce in una strategia di ricerca delle possibili conseguenze.

Usa i termini riportati di seguito per costruire percorsi di concettualizzazione.

A agglomerazione geografica: imprese con diverse specializzazioni che si aggregano in un dato territorio per realizzare progetti complessi di interesse comune. Tipiche forme di aggregazione sono le reti, i cluster, gli hub. I parchi scientifici

Algoritmo: procedimento di risoluzione di un problema mediante una sequenza finita e ordinata di operazioni (dette anche istruzioni elementari), Esso deve essere: i) finito, cioè quando è costituito da un numero finito di passi che sono istruzioni finalizzate a raggiungere un risultato; ii) deterministico, cioè quando partendo dagli stessi dati in input, si ottengono i medesimi risultati in output; iii) non ambiguo, le operazioni devono poter essere interpretate nello stesso modo da tutti anche se gli esecutori sono diversi; iv) generale, quando la soluzione è uguale per tutti i problemi della medesima classe. Inizialmente un algoritmo può essere descritto attraverso l'uso di un diagramma di flusso; successivamente, nella fase di programmazione l'algoritmo verrà tradotto in linguaggio di programmazione scritto da un programmatore sotto forma di codice sorgente dando vita al programma che sarà eseguito dal calcolatore, eventualmente dopo un'ulteriore traduzione in linguaggio macchina.

Alleanze strategiche: l'alleanza nella sua accezione più ampia è una relazione che si stabilisce fra imprese con accordi formali o informali (tipo joint venture, coalizione, collaborazione, cooperazione, accordo, relazione interaziendale e relazione inter-organizzativa l'alleanza per la R&S (una particolare tipologia di alleanza che influisce maggiormente sulla performance innovative delle imprese) il cui scopo è estrarre valore dalla collaborazione adottando una visione congiunta, interdipendente e complementare dei processi di creazione ed appropriazione di valore.

B bene: il bene è il risultato di un processo produttivo attuato da un'impresa il cui fine è realizzare un profitto derivante dalla collocazione del prodotto sul mercato. Il bene pubblico è realizzato da una istituzione con lo scopo di migliorare il benessere collettivo. Il bene pubblico ha caratteristiche di appropriazione e non rivalità Un tipico caso è il sistema sanitario nazionale o l'immunità di gregge acquisita con una estesa campagna di vaccinazione.

B brevetti: sono sistemi legali di tutela dei diritti di proprietà intellettuale esercitato sulle invenzioni.

C capitale: rappresenta il fattore di produzione che assieme al fattore lavoro genera una tecnologia. Il capitale può essere materiale o fisico e immateriale come la conoscenza, i brevetti, il marchio. L'acquisizione di capitale genera costi di produzione.

CRISP-Cas9: recente biotecnologia che consente di spezzare il DNA in un punto preciso e d'inserire una sequenza genetica desiderata.

Catena del valore: modello che permette di descrivere la struttura di una organizzazione come un insieme limitato di processi. Questo modello è stato teorizzato da Michael Porter nel 1985 nel suo best seller Competitive Advantage: Creating and Sustaining Superior Performance. Secondo questo modello, un'organizzazione è vista come un insieme di 9 processi, di cui 5 primari e 4 di supporto

Condotte e strutture di mercato. Il mercato è il luogo fisico o virtuale in cui s'incontrano due categorie di soggetti: i venditori che desiderano cedere i loro prodotti (fisici, servizi o virtuali) a degli acquirenti. Attraverso la contrattazione (bargaining in inglese) si giunge ad un accordo sul prezzo che soddisfa entrambi ed assicura la transazione di mercato ovvero lo scambio del prodotto. Le tipiche quattro strutture di mercato sono: libera concorrenza, concorrenza monopolista, oligopolio, monopolio. Dalle strutture di mercato dipendono i metodi di fissazione dei prezzi.

Dati sono solitamente costituiti da simboli che devono essere elaborati e contestualizzati. Dalla loro elaborazione si ottiene la l'informazione usata per prendere decisioni.

Decisioni d'impresa: sono le scelte che attua l'imprenditore in funzione degli obiettivi dell'impresa inerenti: a) all'interno: le combinazioni fra fattori o fra prodotti, la scelta delle tecnologie, dei mercati delle fonti di finanziamento dei rischi e delle opportunità Sono le decisioni che riguardano l'amministrazione dell'impresa, il controllo preventivo e consuntivo di gestione, la gestione del personale, la gestione dei sistemi informativi, la gestione finanziaria. b) all'esterno delle relazioni con i clienti, fornitori, i concorrenti ecc Un'altra distinzione è fra Le decisioni di natura strategica attengono a scelte che riguardano l'assetto di lungo periodo dell'impresa. Tipici esempi di decisioni strategiche sono: o la definizione dei mercati in cui espandere le attività di produzione e vendita, le fonti di investimento in ricerca e sviluppo, la ristrutturazione delle attività produttive. Le decisioni tattiche riguardano la gestione annuale dell'impresa inerenti le attività di pianificazione e controllo.

DNA è costituito da una sequenza di nucleotidi che presiedono alla sintesi proteica che si realizza per fasi. I) Trascrizione: L'm-RNA copia l'informazione contenuta nel DNA e la trasporta dal nucleo al citoplasma; ii) Traduzione il t-RNA e l'r-RNA traducono il messaggio scritto sull'm-RNA in una sequenza di amminoacidi. Durante la sintesi proteica perciò, l'informazione genetica passa dal DNA all'mRNA e dall'mRNA al tRNA e rRNA per la sintesi proteica. È questo il dogma centrale della biologia

E economia: scienza che studia l'impiego dei mezzi scarsi in usi alternativi con lo scopo di ottenere il massimo utile. Questo principio è alla base delle decisioni ottimizzanti che nella microeconomia guidano l'impresa a massimizzare il profitto e nella macroeconomia guidano le decisioni dello stato a pianificare le attività private e pubbliche verso il massimo benessere collettivo.

F fattori di produzione, detti anche risorse o input, possono essere di natura materiale e immateriali. Le due risorse fondamentali, capitale e lavoro, vengono combinate nelle tecnologie per realizzare attività produttive finalizzate a generare profitti.

Free rider – È il comportamento opportunistico di un individuo che beneficia dell'uso di risorse, beni, servizi, prodotti da una collettività senza contribuire al pagamento degli stessi. Hume afferma che in un gruppo di persone dedicate a realizzare un progetto d'interesse collettivo, è difficile riuscire

a mantenere una motivazione elevata in ciascun partecipante. Ciò determina il sorgere di condotte egoistiche da parte di alcuni soggetti della comunità che traggono beneficio dal progetto senza pagarne i costi e possono causare una riduzione dell'efficacia del progetto. John Stuart Mill propone come soluzione agli atteggiamenti egoistici una regolazione normativa. Un esempio: la vaccinazione di una collettività produce un bene pubblico definito immunità di gregge di cui gode anche colui che non si è vaccinato.

G gene, genoma, genomica: termini che hanno come elemento comune il gene, una sequenza di nucleotidi (monomeri) composti di basi azotate puriniche e pirimidiniche un gruppo fosfato ed un pentoso, zucchero a 5 atomi di carbonio detto desossiribosio nel DNA e ribosio nell'RNA, gli acidi nucleici responsabili della sintesi proteica.

H HTS, High throughput screening: metodi per effettuare dei test su un numero molto grande di dati in un tempo ristretto grazie a macchine, strumenti automatizzati. Intelligenza artificiale. I principali campi di applicazione di queste tecnologie sono la farmacologia (drug discovery), la biologia molecolare (analisi di proteomica, interazioni fra molecole), la genetica (studi sulla genomica, sequenziamento del DNA)

I ICT (tecnologie dell'informazione e comunicazione), incentivi, impresa, immagine, impresa biotech, industria, informazione, ingegnerizzazione, innovazione, imprenditore invarianza riproduttiva, innovazioni (processo, prodotto, organizzative, finanziarie) IPO (initial public offering), Istituzione

Imprenditore: (art. 2082 c.c.). Il soggetto che esercita professionalmente una attività economica organizzata al fine della produzione o dello scambio di beni e di servizi con lo scopo di realizzate un lucro. Dall'imprenditore derivano i concetti di impresa ed azienda. Per impresa si intende qualificare l'attività professionale dell'imprenditore organizzata per produrre o scambiare beni o servizi. … L'azienda è il mezzo operativo costituito da risorse tipo capitale fisico sotto forma di immobili, impianti, fondi, attrezzature, macchine ed attrezzature, capitale immateriale tipo brevetti, logo personale, e combinazione delle risorse nelle tecnologie, con le quale si sviluppano le attività d'impresa. Fra le tipologie giuridiche d'impresa si distinguono: Impresa individuale rappresentata da un solo imprenditore e impresa collettiva costituita da più imprenditori. Fra le forme giuridiche d'impresa collettiva si distinguono: Società di persone: Società Semplice (S.S.); Società di persone: Società in Nome Collettivo (S.N.C.); Società di persone: Società in Accomandita Semplice (S.A.S.); Società di capitale: Società a Responsabilità Limitata (S.R.L.); Società di capitale: Società Per Azioni (S.P.A.)

Industria biotech: è l'insieme delle imprese che operano nel settore (industria) biotech. A partire dal 1976 gli OGM hanno dato vita alla nuova industria biotech. La Genentech, fondata da Herbert Boyer, è riuscita infatti a produrre attraverso E. coli importanti proteine umane ricombinanti: la somatostatina (1977) e l'insulina (1978), il farmaco biotecnologico più noto, che è stato commercializzato a partire dal 1981. La commercializzazione dell'insulina ha segnato un cambiamento epocale per l'industria del farmaco, aprendo il settore biotecnologico (precedentemente confinato nei laboratori di ricerca) all'industrializzazione, rivoluzionando il processo di drug discovery e lo sviluppo di nuove terapie non invasive

K Key enabling technologies: sin. di tecnologie abilitanti, le tecnologie abilitanti sono tecnologie "ad alta intensità di conoscenza e associate a elevata intensità di R&S, a cicli di innovazione rapidi, a consistenti spese di investimento e a posti di lavoro altamente qualificati". Le biotecnologie spesso rientrano in questo tipo di definizione assieme all fotonica, materiali avanzati; microelettronica, nanoelettronica, nanotecnologie, sistemi di fabbricazione avanzati.

L lavoro: risorsa impiegata nelle attività produttive in genere combinato al capitale: viene classificato in: i) lavoro manuale destinato a svolgere attività ripetitive; ii) lavoro intellettuale destinato a svolgere attività creative (coordinamento, innovazione, ricerca e sviluppo,

M manipolazione genetica, mercato, macroeconomia, malattie sociali, metodo, microeconomia, microrganismi, modelli, modelli computazionali, modelli biologici, modello murino, modello economici, modelli organizzativi, modelli gestionali, molecular modelling, molecular farming, morfogenesi, multidisciplinarietà, mutazione (naturale, indotta)

N nanotecnologie usate per costruire oggetti a partire dalle loro componenti fondamentali, atomi o molecole detti brik. Un nanometro = $1*10^{-9}$). Utilizzando questi 'mattoni' fondamentali di scala molecolare, si possono realizzare oggetti molto complessi di dimensioni nanometriche, con migliaia o milioni di componenti. L'approccio più comune è l'autoassemblaggio e il DNA è il materiale di costruzione più utile. Nei primi anni 1980, il pioniere delle nanotecnologie Nadrian Seeman, della New York University, dimostrò che un filamento singolo di DNA presenta molti vantaggi come materiale di costruzione: rigidità polimerica, possibilità di manipolazione attraverso enzimi noti e interazione intermolecolare con altri filamenti, facilmente programmabile grazie alla caratteristica di complementarità delle coppie di nucleotidi, i mattoni fondamentali del materiale genetico In medicina e biologia riguardano lo studio e le applicazioni dei materiali biocompatibili, sensori miniaturizzati, farmaci nano-strutturati.

O OGM, organismo il cui patrimonio genetico è stato geneticamente modificato con aggiunta di materiale genetico proveniente da altri organismi tramite la tecnica del DNA ricombinante. Nel 1973 Stanley Norman Cohen (School of Medicine, Università di Stanford) ed Herbert Boyer (Università di San Francisco) grazie all'uso combinato delle nuove tecniche di biologia molecolare (anni 70), usando l'enzima ligasi, gli enzimi di restrizione e la trasformazione batterica (1970-72), riuscirono a clonare un gene di rana all'interno del batterio Escherichia coli, dimostrando che era possibile trasferire materiale genetico da un organismo ad un altro tramite l'utilizzo di vettori plasmidici. Nuove tecniche di manipolazione genetica chiamate cisgenesi, genome editing e CRISP sono messe a punto in Italia a partire dal 2016 dal CREA Centro di ricerca specializzato del Ministero delle politiche agricole italiano.

P produzione. La produzione in economia è l'insieme delle attività svolte con l'impiego di beni e risorse primarie (es. materie prime) trasformati o modificati, con l'impiego di risorse materiali immateriali combinate dall'imprenditore in opportune tecnologie, in beni e prodotti finali per realizzare attraverso la vendita in mercati scelti un valore finale in grado di assorbire i costi delle risorse impiegate e generare profitti per coprire il rischio d'impresa. Il valore economico della tecnologia si rileva dal livello di produzione che deriva dalla produttività dei fattori: indicato con Y il livello di produzione e K ed L le risorse di capitale e lavoro si ha la relazione: $Y = f(K, L)$.

Parchi scientifici, (Bioindustry Park) luoghi in cui vengono promosse e sviluppate ricerche nel campo delle Scienze della Vita, collegando la ricerca universitaria al mondo delle imprese, con l'obiettivo di favorire la nascita e la crescita di aziende innovative che applicano le KET per progetti di sviluppo avanzati Il parco offre opportunità di insediamento, laboratori di ricerca e servizi di consulenza specialistica, quali check-up aziendali, analisi di fattibilità e trasferimento tecnologico. Fra le principali aree di intervento del parco si annoverano: i servizi per lo sviluppo e l'insediamento di nuove imprese; i servizi e i progetti scientifici; il trasferimento tecnologico e i servizi di supporto alle imprese tramite incubatori, l'avvio d'imprese nella forma di start up.

Proprietà intellettuale: è il diritto di tutelare le opere d'ingegno frutto della ricerca personale o di gruppo attraverso norme giuridiche che tutelano i frutti dell'inventiva e dell'ingegno umano. Pertanto creatori ed inventori sono in grado di esercitare legalmente attraverso il brevetto un vero e proprio monopolio temporaneo dei benefici economici delle loro invenzioni, ed hanno gli strumenti giuridici per evitare la copiatura dell'invenzione ed il suo sfruttamento commerciale da parte di terzi.

Rendimenti di scala (rds): I rendimenti di scala si riferiscono alla relazione esistente tra variazione dell'output in relazione alla variazione degli input di produzione; questa relazione è quindi espressa in termini "fisici. Un concetto simile al rds di natura economica sono le economie di scala che esprimono la relazione che intercorre fra variazione dei costi unitari di produzione (costi degli input) in relazione alle dimensioni produttive degli impianti. Il costo unitario è ottenuto dal rapporto fra costo totale diviso per la quantità di prodotto ed è definito costo medio di produzione. Le economie di scala tengono quindi conto dei prezzi degli input. Se i prezzi degli input rimangono invariati al crescere delle quantità acquistate, i rendimenti crescenti di scala sono equivalenti alle economie di scala. Il concetto è importante nel passaggio da attività sperimentali di laboratorio al cosiddetto scaling up industriale che consiste nel passare da una o poche unità di prodotto di laboratorio (dose di farmaco, ibrido…) a molti milioni di unità.

Rischio è insito nelle attività d'impresa e consiste nello scostamento dai risultati attesi delle attività pianificate per effetto di eventi interni o esterni all'impresa. In questa definizione, il rischio non ha solo un'accezione negativa (downside risk), ma anche una positiva (upside risk). Esso è definito dal prodotto della frequenza di accadimento e dalla grandezza delle conseguenze (magnitudo). Frequenti fonti di rischio sono l'andamento avverso del mercato, rischi finanziari che incidono sul valore del capitale dell'impresa, rischi istituzionali, causati da cambiamenti del sistema legislativo che regola le attività d'impresa.

S scala industriale (scale up): dimensioni di scala degli impianti responsabili delle economie di scala, della efficienza tecnologica, del rischio d'impresa.

Scenario Una rappresentazione plausibile e spesso semplificata di una situazione presente o di una possibile evoluzione futura, simulata tramite un insieme coerente e intrinsecamente affidabile di previsioni riguardanti forze determinanti e relazioni chiave. (IPCC). Gli scenari possono essere il frutto di proiezioni o previsioni basate su modelli econometrici o di esperti talvolta combinate con un intreccio narrativo.

Strategie d'impresa (o strategia aziendale) si riferisce alle scelte di gestione aziendale inerenti la gestione commerciale, operativa o finanziario, in funzione degli obiettivi dell'impresa, delle risorse a disposizione, dell'ambiente di riferimento per il raggiungimento degli obiettivi stabiliti delle dinamiche di crescita e del rischio.

Supply chain (vedi anche catena del valore) è la rete che include tutti gli individui, le organizzazioni, le risorse, le attività e le tecnologie coinvolte nella creazione e nella vendita di un prodotto: dall'acquisto dei materiali dal fornitore, fino alla consegna del prodotto finito all'utente finale.Il supply chain management (SCM) è il processo di supervisione dei materiali, delle informazioni e dei flussi finanziari che si spostano dal fornitore al produttore, dal grossista al rivenditore e al consumatore. I tre flussi principali della supply chain sono infatti il flusso del prodotto, il flusso di informazioni e il flusso finanziario. Il supply chain management prevede il coordinamento e l'integrazione di questi flussi sia all'interno che tra le aziende.Oggi il coordinamento delel informazioni relative le transazioni lungo la catena vengono gestite dalla block chain.

Supply chain (sin catena del valore, catena di approvvigionamento) è un approccio produttivo basato sul coordinamento delle attività che si sviluppano lungo le fasi (anelli) di un ciclo produttivo composto di: acquisto beni di produzione, produzione, trasformazione vendita. Si divide in "supply chain planning system", il quale aiuta l'azienda nel generare le previsioni di produzione e nello sviluppare i piani di acquisto e produzione, e in "supply chain execution system", il quale consente il coordinamento e il controllo dei flussi di prodotti che ci sono tra il magazzino e i vari centri di distribuzione. Sono fondamentali per ciò che riguarda il Business, in particolare i sistemi SCM, se utilizzati nella maniera corretta, consentono di garantire un elevato livello di servizio verso il cliente.

V Il valore economico di un bene è dato dal prezzo di mercato dello stesso. Se esso è superiore al costo delle risorse impiegate si definisce valore aggiunto. Il vantaggio competitivo è la produzione da parte di una impresa di beni e servizi a costi inferiori ai concorrenti. Concorrono a formare il vantaggio competitivo il contenuto innovativo dei prodotti, la protezione attraverso brevetti, la scala di produzione, l'accesso a mercati differenziati, le strategie di marketing e di valorizzazione dell'immagine del prodotto.

Appendice 1.1. Rassegna di innovazioni biotech

Le nuove biotecnologie (New Breeding Technologies o NBTs) permettono di progettare in modo finalizzato e preciso specifiche sequenze di DNA senza spostarle dalla loro posizione originaria nel genoma, un procedimento definito genome editing (letteralmente "correzione o riprogrammazione" del genoma. Sono piccole mutazioni inserite in modo mirato in specifici geni e capaci di modificare la funzione del gene stesso. Grazie all'uso di promotori sintetici, è possibile far esprimere i geni in specifici tessuti in un determinato momento della crescita della pianta, in modo da riprogrammarne le funzioni biologici per ottenere un obiettivo programmato, lasciando immutato il resto della pianta stessa. Con la cis-genesi: il gene che viene trasferito deriva esclusivamente da soggetti della stessa specie o da specie sessualmente compatibili, mantenendo l'integrità strutturale e l'orientamento del gene originario. L'EFSA, Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare ha rilasciato un articolato parere, su richiesta della Commissione Europea. Essa dichiara che la cisgenesi ed alcune modalità di genome editing ottenute da tecniche CRISP non sono assimilabili alle tecniche OGM ma a tecniche convenzionali (EFSA Journal 2012,10(2):2561; EFSA Journal 2012, 10(10):2943; MIPAAF-CREA, Biotecnologie sostenibili per l'agricoltura italiana). La questione è complessa e pone la seguente domanda: con quale frequenza l'editing genetico in natura avviene fra soggetti della spessa specie o fra specie diverse? Una prima questione dibattuta è sul significato di gene definito come entità genetico biologica ereditata dal genitore e localizzata in una posizione specifica del cromosoma la cui sequenza di basi, trasversale alle varie specie, ne determina la funzione codificante. La maggior parte dei geni codifica le proteine e la sintesi proteica è possibile grazie all'esistenza del codice genetico, un linguaggio fatto di sequenze di tre lettere che associa i codoni (triplette di nucleotidi sull'RNA) alla combinazione degli amminoacidi, costituenti delle proteine) Nella cellula eucariote, un gene consiste concretamente in una sequenza di DNA; tale sequenza è caratterizzata dalla presenza di: i) un promotore, che controlla l'espressione genica; ii) sequenze non codificanti definite introni, che possono in certi casi avere funzione regolatoria. Iii) regioni codificanti, definite esoni. Sia gli esoni che gli introni sono trascritti dal DNA all'RNA durante un processo chiamato trascrizione in cui si sintetizza un filamento di pre-mRNA, così definito poiché immaturo. Esso viene infatti successivamente processato originando l'RNA messaggero (o mRNA), il quale presiede alla sintesi delle proteine. Il gene fa parte di un corredo più complesso portato su cromosomi che nel loro insieme rappresentano il genoma. In seguito al completamento del Progetto Genoma Umano, i cui risultati furono pubblicati nel 2003, sono stati annoverati circa 20.000–25.000 geni, che occupano circa 48 megabasi su 3200 in totale, ossia circa l'1.5% del genoma. I genomi procariotici hanno densità geniche più alte degli eucarioti. La densità genica del genoma umano è di circa 12–15 geni per ogni paio di megabasi. Steve Benner della Foundation for Applied Molecular Evolution in Florida ha annunciato la creazione del primo DNA sintetico formato da otto basi aggiungendo alle quattro basi convenzionali A, G, T, C altre due denominate S/B e P/Z2 ricavate modificando le basi naturali che si appaiano fra loro con gli stessi legami di idrogeno (Le Scienze, aprile 2019). I componenti "BioBrick™" introdotti nel 2003 da Tom Knight, ricercatore e docente di Informatica e Intelligenza artificiale al MIT, sono sequenze biologiche standard di DNA caratterizzate da una sequenza programmata per una specifica funzione. Il tratto genico, incorporato nel DNA di cellule viventi è in grado di far funzionare un nuovo sistemi biologico. I componenti BioBrick rappresentano un tentativo di introdurre principi ingegneristici di astrazione e di standardizzazione in biologia sintetica. Ne sono derivate colture non alimentari usando bio-brick molecolari inseriti in micror-

ganismi frutto di un progetto biologico artificiale capaci di esprimere diversi caratteri e funzioni utili all'industria, quali la produzione di molecole ad uso farmaceutico, (farmaci della Mol Med, Transattiva) biocarburanti, (Mossi e Ghisolfi), Biopolimeri (Novamont), altri impieghi nel bio-risanamento. I termini "BioBrick™" e "BioBricks™" sono registrati come marchio di fabbrica e si riferiscono ad uno specifico 'brand' di parti di 'open source genetico' gestito dalla "Fondazione BioBricks" che fa capo al MIT. Uno degli obiettivi del "Progetto BioBricks" è quello di fornire un approccio funzionale alla nanotecnologia che impiega organismi biologici. Un altro obiettivo, più a lungo termine, è quello di produrre organismi sintetici viventi a partire da componenti standard di cui si conoscano le funzioni e l'espressione genetica. (Vedi A. Falcone, 2012, Biologia Di Sintesi, 'Bio-Bricks' E Brevetti Biotech fra libertà della Ricerca scientifica e tutela della Salute Umana.

Biologia sintetica[45]: le due tappe che hanno maggiormente segnato il percorso degli ultimi anni nell'ambito della biologia sintetica sono rappresentate da due articoli pubblicati, rispettivamente, nel 2010 da Venter e nel 2014 dai ricercatori dello Scripps Research Institute di La Jolla. L'articolo di Venter rende conto del lavoro condotto dal suo team negli anni 2000 e culminato con la creazione di un genoma sintetico, poi trasferito con successo in un batterio dal quale era stato tolto il DNA naturale. Il Mycoplasma mycoides JCVI-syn 1.0 è, di fatto, il primo batterio controllato da un genoma sintetico. L'articolo, apparso su Science nel maggio del 2010, mette in evidenza alcuni passaggi cruciali, Il primo punto saliente è che i ricercatori americani evidenziano l'importanza decisiva delle tecnologie digitali (bioinformatica) nella funzione di storage dell'informazione genetica. Nel 1995 il primo sequenziamento completo di un genoma, quello di Haemofilus influenzae ha iniziato un cammino che negli anni successivi, è cresciuto esponenzialmente. «La capacità di digitalizzare rapidamente l'informazione genetica è cresciuta di più di otto ordini di grandezza negli ultimi 25 anni» scriveva Venter in un altro articolo apparso su Nature e questa disponibilità (in termini di immagazzinamento delle informazioni) ha permesso di uscire dal mero paradigma della descrizione (che segna lo Human genome project) per entrare nel vivo della programmazione sintetica del genoma. La differenza rilevante rispetto alle tecniche di ingegneria genetica, infatti, è che queste ultime hanno di mira modifiche di tratti genici del genoma attraverso l'introduzione di inserzioni multiple, sostituzioni o delezioni, mentre la biologia sintetica fornisce una dimostrazione empirica che le cellule è il supporto per sviluppo di attività dirette da un DNA estraneo alla cellula con sequenze di geni e cromosomi progettati al computer. «Il sequenziamento del DNA di un genoma cellulare consente di immagazzinare istruzioni genetiche per una vita biologica digitalmente codificata. Il genoma sintetico descritto da Venter presenta solo modeste variazioni rispetto a quello naturale presente in Mycoplasma mycoides. Tuttavia, l'approccio sviluppato dimostra la possibilità di essere applicabile alla sintesi e alla trasposizione di più genomi nuovi nella misura in cui la progettazione genomica avanza». Anche se il citoplasma della cellula recipiente (scaffold cellulare) non è sintetico è possibile definire la cellula prodotta come cellula sintetica, in quanto essa è controllata da un genoma assemblato da pezzi di DNA sintetizzati chimicamente in base ad un progetto bioinformatico. Il cambio di paradigma rispetto alle tecniche bioingegneristiche (di prima generazione) è evidente dal momento che la biologia sintetica si muove sul piano della progettazione intenzionale della vita, a partire dall'interfaccia tra bio-informatica (la fase di digitalizzazione) e genetica di sintesi. Tale frattura epistemologica si evidenzia, ancor più, se spostiamo l'attenzione sull'ultimo

[45] Luca Lo Sapio Università degli Studi di Napoli Federico II

lavoro pubblicato su Science da parte dei ricercatori dello Scripps Research Institute di La Jolla. In questo caso, andando oltre la riprogrammazione di un genoma e il suo inserimento in uno scaffold cellulare preesistente privato del DNA naturale, si è riusciti a inserire in un batterio di Esterichia Coli un gene in grado di far attraversare la membrana cellulare a due molecole d5SICS e dNaM. Tali molecole si sono aggiunte, come ulteriori mattoni della vita, alle canoniche basi azotate (adenina, timina, guanina, citosina). I ricercatori, più precisamente, dopo aver modificato il genoma di Esterichia Coli, vi hanno introdotto un piccolo frammento di DNA (plasmide) contenente le due nuove basi e hanno visto in vitro la replicazione di questo DNA alieno nei vari cicli di divisione cellulare. Questo fa pensare che microorganismi come virus e batteri possano essere manipolati anche per scopi perversi.

Appendice 1.2

L'impresa è attività economica professionalmente dedicata alla produzione ed allo scambio di beni e servizi. L'obiettivo dell'impresa è la realizzazione di un profitto rappresentato dalla differenza fra ricavi che sono la monetizzazione dei prodotti realizzati e venduti nel mercato ed i costi sostenuti per la loro realizzazione (costi di produzione). Pertanto il profitto è: $\Pi = RT - CT$ e $CT = CV + CF$

L'imprenditore è il soggetto economico che esercita in modo professionale le attività d'impresa combinando i fattori produttivi (lavoro e capitale) secondo le tecnologie disponibili in un dato momento assumendosi il relativo rischio d'impresa. L'impresa privata può essere costituita in forma di a) impresa individuale organizzata da un solo imprenditore; b) impresa societaria organizzata da più imprenditori che prendono nome di soci. Fra le imprese societarie si distinguono: i) le società di persone distinte in società semplice, in nome collettivo (s.n.c) e accomandita semplice (s.a.s) e società di capitali, queste ultime distinte per forma giuridica in società a responsabilità limitata (S.r.l.), società per azioni (S.p.A.), società in accomandita per azioni (S.A.p.A.) e società cooperativa. Il soggetto giuridico delle società il soggetto aziendale in capo al quale si formano diritti e obblighi derivanti dalla gestione di un'azienda Può essere una persona fisica o una persona giuridica. La produzione è realizzata attraverso la combinazione di due categorie di fattori (sin.risorse, input) produttivi, il capitale ed il lavoro impiegati in processi produttivi che riflettono lo stato attuale della tecnologia. Il capitale come il lavoro hanno una duplice natura: fisica o materiale e immateriale: il capitale fisico è dato da terreni, impianti, strutture, laboratori, uffici mentre i capitali immateriali sono i brevetti e le conoscenze scientifiche e tecnologiche usate nella produzione; il lavoro fisico è dato dalle prestazioni dei soggetti impiegati nella organizzazione della produzione mentre il contenuto immateriale del lavoro è dato dai processi formativi che sviluppano la capacità di assolvere a compiti non ripetitivi, processi di astrazione e capacità speculative. La tecnologia incorpora le conoscenze sui fattori e li combina in modo ottimale ai fini di realizzare produzioni efficienti. Il costo della tecnologia ottimale è il più bassi possibile. La produttività dei fattori serve raggiungere tale obiettivo ed è misurata dal prodotto ottenuto in un ciclo produttivo (Produttività totale, PT), dalla produttività media (PME) dei singoli fattori ottenuta dividendo il prodotto per la quantità di fattore impiegato, dalla produttività marginale (PMA) che misura la variazione di PT. Uno degli indicatori più diffusi è la produttività del lavoro, calcolata come valore aggiunto per ora lavorata: nel 2016 è diminuita dell'1%; la produttività del capitale, misurata come rapporto tra il valore aggiunto e l'input di capitale, è aumentata dell'1%. Essa cambia in funzione del progresso tecnico (PT) sviluppato con la ricerca e la sperimentazione da parte

di team dedicati di R&S, oppure può derivare dall'ingegno e dalla creatività di un singolo individuo. Il PT è il processo di acquisizione di conoscenze e abilità che espande l'insieme dei beni producibili, finali e intermedi, e/o l'insieme delle tecniche di produzione conosciute, che migliorano l'efficienza produttiva dei fattori produttivi. E' rappresentato: i) secondo la novità da innovazioni radicali o incrementali apportate alle nuove tecnologie di produzione o dal miglioramento di quelle esistenti e comporta riduzione di impiego di fattori impiegati a parità di produzione; ii) secondo l'applicazione industriale si hanno innovazioni di processo se riferito alle tecniche di elaborazione di un processo produttivo che consiste nella acquisizione di conoscenze, competenze ed abilità per espandere l'insieme dei beni producibili, finali e intermedi, e/o l'insieme delle tecniche di produzione conosciute, migliorando così l'efficienza produttiva delle dotazioni dei fattori produttivi. Le innovazioni di prodotto si riferiscono: i) alle caratteristiche funzionali del prodotto (digeribilità, assimilazione, tolleranza, miglioramento della qualità, assenza di effetti collaterali; ii) alle caratteristiche estetiche del prodotto: design, funzionalità, contenitore, marchio ed altro. La tecnologia del DNA che funziona come un bio-software che combina le quattro basi del DNA e con una serie di passaggi successivi: DNA- mRNA –tRNA si giunge alla sintesi proteica. Il progresso biotech ha sviluppato tecnologie a crescente contenuto di capitale immateriale il cui costo è elevato per l'uso di materiali costosi e personale altamente specializzato. Fra le tecnologie più rilevanti sviluppate di recente in campo biotecnologico citiamo l'rDNA, la PCR, il gene editing con CRISP, l'HTS, il NGS. Il PT agisce migliorando l'efficienza di queste tecnologie o proponendone di nuove nel vasto ambito delle scienze omiche, medicina rigenerativa, bio-farmaceutica, farmaco-genomica, sense-antisense, cellule staminali, immunoterapie, nutrigenomica, biomateriali. Un emergente modello di tecnologia più complesso combina le biotecnologie con le nanotecnologie e la bioinformatica. L'organigramma aziendale assegna compiti e funzioni distribuite secondo un'organizzazione gerarchica strutturata per linee e staff. Gli organi di line sono collocati lungo la linea gerarchica che possiedono l'autorità formale di prendere le decisioni sull'attività caratteristica dell'impresa; gli organi di staff non sono dotati di potere formale e sono collocati a lato della linea gerarchica. Si tratta di organi che sviluppano una competenza specialistica e che forniscono consigli, suggerimenti o pareri ai manager di linea per supportare i processi decisionali Amministratore delegato: componente del consiglio di amministrazione di una società per azioni o altra azienda organizzata in modo analogo, al quale il consiglio stesso ha delegato propri poteri. Il titolo è solitamente attribuito al membro del consiglio di amministrazione posto al vertice del management aziendale, il cosiddetto capo azienda (a volte si distingue l'amministratore delegato così inteso dal consigliere delegato, membro del consiglio con una delega limitata, ad esempio ad una determinata funzione aziendale) Direttore Generale: imprenditore o manager con responsabilità su tutte le attività operative e progettuali dell'azienda. Il suo compito è assicurare la redditività e lo sviluppo della società attraverso l'identificazione e la realizzazione degli obiettivi e delle strategie aziendale, della pianificazione di breve, medio e lungo termine. Procedura: sequenza formalizzata di prescrizioni di comportamento, riguardanti lo svolgimento di un'attività o di un processo. Può essere contenuta in un documento o identificarsi in una routine Processo: insieme di attività che, partendo da un input e aggiungendo valore a questo, produce un output per un cliente, interno o esterno Responsabilità: impegno del soggetto a rispondere di decisioni, comportamenti, risorse di cui ha il controllo in virtù di una delega o di un ruolo ricoperto Ruolo: insieme degli atteggiamenti e dei comportamenti adottati da un soggetto, che soddisfano le esigenze e le aspettative dell'azienda nei suoi confronti Team: gruppi di lavoro o strutture

orizzontali temporanee e variabili centrate su processi e programmi. Possono essere creati sia in situazioni d'emergenza sia in situazioni in cui si rende necessaria la collaborazione tra persone che operano stabilmente in processi di lavoro diversi.

Appendice 1.3

Caso 1. Trasferimento genetico effettuato naturalmente fra specie diverse: (Graminacea).

Questa famiglia rappresenta un caso di studio assai interessante sul dibattito degli organismi transgenici (OGM) che inglobano parti di DNA provenienti da altri individui di specie diverse. Il frumento apparve misteriosamente nello stesso periodo dell'esplosione agricola in Armenia e in Anatolia attorno al Karaca Dag (moderna Turchia) verso l'8000 a.C nella rivoluzione neolitica. All'origine il frumento era soltanto un'erba selvatica, il progenitore fu il farro ma come risultato non di uno, ma tre "accidenti genetici" – come li definiscono i genetisti tradizionalisti – la pianta fu trasformata naturalmente o per manipolazione umana in una ricca e nutriente fonte di cibo. Il genere Triticum presenta un multiplo di una serie base di 7 differenti cromosomi (serie cromosomica aploide (con n = 7) nelle cellule gametiche, o cellule riproduttive, e due serie nelle cellule somatiche, cioè quelle che costituiscono gran parte del corpo di un organismo (general-mente indicata con 2n = 14). Le differenti specie di frumenti formano, quindi, una serie poliploide basata sul set base di sette cromosomi (x = 7). Illustriamo brevemente i tre accidenti genetici che hanno contribuito a generare le specie moderne di frumento.

1° accidente: incrocio fra il frumento selvatico (2n = 14 cromosomi) con un'erba da pascolo naturale (2n = 14 cromosomi); viene prodotta una nuova pianta, più robusta, (tetraploide: 4n = 28 cromosomi) chiamato Emmer, il Triticum turgidum, considerato il progenitore selvatico dell'attuale grano duro;

2° accidente: incrocio fra l'ibrido emmer ed un'altra "erba da pascolo" graminacea selvatica del genere Aegilops ovata. Il risultato è stato un ibrido intergenerico con spighe molto più grandi, esaploide a quarantadue cromosomi (6n = 42 cromosomi) chiamato Triticum aestivum;

3° accidente-mutazione: Uno dei quarantadue cromosomi subìsce una mutazione e se ciò non fosse accaduto, il frumento che oggi conosciamo, che nutrì i primi contadini armeni e tutti i loro successori, non sarebbe mai esistito. Il fatto che queste combinazioni e alterazioni genetiche siano avvenute tutte casualmente, in un periodo piuttosto breve, è in contrasto con tutte le leggi della probabilità. (https://www.colturaecultura.it/content/aspetti-storici-e-artistici-0).

In un numero della rivista "Le Scienze (aprile, 2019) viene descritto un altro esempio interessante di ibridazione interspecifica da parte di una graminacea, la Alloteropsis semialata. Questa pianta è l'oggetto di analisi da parte di un gruppo di ricercatori che si è occupato del trasferimento genico orizzontale, con scambio di materiale genetico tra cellule non strettamente imparentate. Questo scambio è molto diffuso fra gli organismi inferiori tipo batteri ma meno frequente negli organismi superiori animali e vegetale.[46] Il risultato aggiun-

[46] Ibrido è un individuo generato dall'incrocio di due organismi di specie diverse che differiscono per più caratteri, che nell'ambito delle scienze biologiche ha differenti significati. Un primo significato si riferisce al risultato di un incrocio tra due animali o piante di diversi taxa con alcuni sotto casi. Ibridi

ge nuove evidenze al controverso dibattito degli organismi trangenici. Lo studio coordinato dal botanico Luke Dunning dell'Università di Sheffield, in Regno Unito, e pubblicato su «Proceedings of the National Academy of Sciences», esamina il significato e l'importanza di questa scorciatoia genetico-evolutiva per le specie superiori che si riproducono sessualmente. Si dimostra che questa ibridazione genetica interspecifica avviene regolarmente, almeno tra le piante della famiglia delle graminacee secondo una continuità storica interessante. L'esperimento consiste nel sequenziamento del genoma di una Alloteropsis semialata, una graminacea raccolta in Australia e nel confronto con quello di altre 146 graminacee, tra cui riso, mais, orzo, canna da zucchero e bambù. Le analisi hanno evidenziato l'esistenza di 26 sequenze di DNA provenienti da altre specie disposte su ben 23 diversi frammenti, per un totale di 59 geni "estranei". Nonostante numerosi riaggiustamenti cromosomici avvenuti nel tempo è stato possibile evidenziare il contributo di almeno nove specie donatrici, ciascuna delle quali con un trascorso evolutivo indipendente da A. semialata dì alcune decine di milioni di anni. Un secondo confronto, effettuato tra il genoma dell'esemplare di riferimento e campioni rappresentativi delle 24 popolazioni che formano la specie A. semialata, ha permesso di risalire al progenitore e al luogo di questi trasferimenti. L'acquisizione di caratteri vantaggiosi, come la resistenza a malattie e stress ambientali, tramite alcuni dei geni isolati, ha spinto i ricercatori ad avanzare una ipotesi adattativa mettendo in discussione il principio di incompatibilità genetica fra individui che non appartengono alla stessa specie ed aprendo alla possibilità di modificazioni genetiche con scambio di geni fra individui di specie o generi diversi in modo naturale che in natura avviene con una certa frequenza confermando l'esistenza degli OGM naturali fin dalla preistoria.

Caso 2. Ricostruzione del patrimonio genetico da specie estinte per usi finalizzati

Questo esperimento scientifico apre la strada a molteplici applicazioni biotecnologiche. Il botanico Gerrit Wilder raccolse nel 1910 un campione di una pianta di Hibiscadelphus wilderianus che poco dopo si estinse per cause naturali. Le attuali tecniche di sequenziamento del DNA hanno reso possibile la lettura dei frammenti del DNA di specie estinte e la loro riorganizzazione in un insieme funzionale atto a riprodurre le funzioni di partenza. Nella fattispecie. Ingegneri genetici del Ginkgo Biowork azienda che produce microrganismi modificati per produrre molecole di valore si sono occupati di rivitalizzare materiale genetico di piante estinte da cui estrarre i geni che governano la sintesi degli aromi responsabili del profumo. La ricerca è stata dapprima condotta negli archivi della Harvard University dove sono stati trovati 14 esemplari di Hibiscadelphus wilderianus dai quali sono stati estratti frammenti genomici di 40-50 lettere. Per far funzionare il sistema biologico occorreva una sequenza di 1700 lettere per codificare gli enzimi dei sesquiterpeni (SQS) alla base della codifica dei profumi. Quindi fu ricercata una stringa vitale di partenza su cui collocare questi frammenti. Partendo dall'ipotesi che l'evoluzione modifica gradualmente l'individuo, si è osservato che le piante che attualmente codificano i SQS condividono parecchi tratti del DNA con antenati strettamente imparentati e quindi è stato creato un allineamento genetico fra specie attuale e specie estinta disponendo i frammenti coincidenti

tra le diverse sottospecie all'interno di una specie, noti come ibridi intraspecifici. Ibridi tra specie diverse all'interno dello stesso genere, note anche come incroci o ibridi interspecifici. Ibridi tra i diversi generi, noti anche come ibridi intergenerici. Ibridi tra le diverse famiglie. Sebbene estremamente rara si verifica anche l'ibridazione interfamiliare, come ad esempio capita con la faraona, nei generi Anelaste, Numida, Getterà, Acryllium.

sulla struttura di supporto e ricavando le sequenze mancanti sulle zone non occupate dai frammenti di DNA (vedi fig. 1.8). Quindi con tecniche di assemblaggio è stata ricostruita la doppia elica di DNA sintetico perfettamente funzionante. Le sequenze di circa 2000 lettere rappresentante l'enzima di DNA ricostruito sono state inserite in una colonia di lievito coltivata che ha sintetizzato gli 11 SQS di interesse dimostrando la fattibilità empirica dell'esperimento di recupero della funzionalità di geni fossili.

Metodologia dell'esperimento: Il materiale genetico fossile dopo essere stato estratto deve essere ripristinato. Per far ciò occorre inserire i frammenti di sequenze fossili in un ospite vivo strettamente imparentato in modo che i frammenti fossili coincidano con quelli dell'ospite ed i tratti genetici mancanti sono completati dal materiale genetico ospitante.

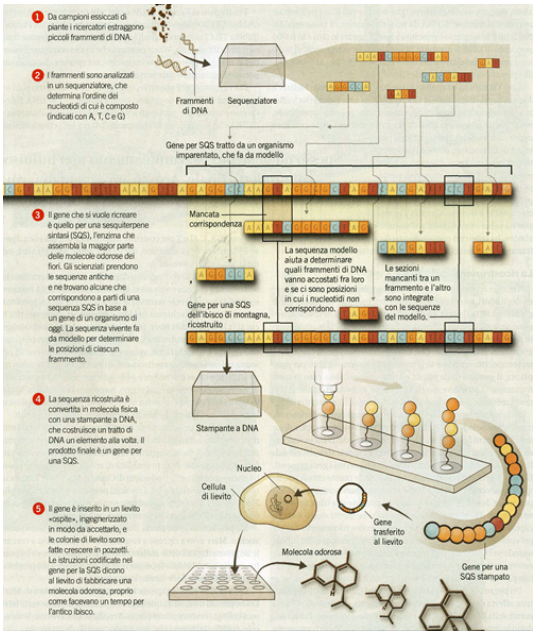


Figura 1.8. Ricostruzione del DNA di specie estinte. Fonte: Le Scienze

Caso 3. Biologia sintetica Realizzazione di un genoma artificiale al computer

I fratelli Beat e Matthias Christen (2019), rispettivamente un esperto di Experimental Systems Biology e un chimico presso il politecnico federale di Zurigo hanno deciso di tentare qualcosa di completamente nuovo. Invece di replicare sinteticamente il codice genetico di un batterio esistente, o di limitarsi semplicemente a snellirlo eliminando coppie di basi non essenziali per il suo funzionamento, i due hanno deciso di modificarlo radicalmente con l'aiuto di un algoritmo computerizzato, pensato per semplificare drasticamente la produzione di un nuovo genoma artificiale. L'organismo di partenza è stato il Caulobacter crescentus, un batterio innocuo che abita nelle sorgenti di acqua dolce. Normalmente, il suo genoma contiene all'incirca 4mila geni, di cui però solamente 680 sono realmente essenziali per il suo funzionamento biologico. Nella loro forma naturale, però, anche questo set minimo di geni

è estremamente complesso da replicare. Per molti aminoacidi, componenti elementari delle proteine, esistono differenti possibili combinazioni di basi azotate che possono codificarne la produzione. E il programma realizzato dai ricercatori svizzeri non ha fatto altro che passare in rassegna tutti gli aminoacidi sintetizzati dal genoma minimo del caulobatterio, modificando la sequenza genetica da cui venivano codificati scegliendo quella più semplice da realizzare in laboratorio. Il computer ha modificato circa 8mila basi di DNA del caulobatterio, fino ad ottenere una variante, il C. ethensis 2.0 con un genoma in grado di sintetizzare esattamente le stesse proteine del batterio originale, ma molto, più semplice da costruire artificialmente: il C. ethensis 2.0 ha richiesto appena un anno di lavoro, e circa 120mila franchi svizzeri, per essere realizzato. Per ora solamente 580 dei 680 geni artificiali sono risultati funzionanti. Ma presto – assicurano –seguirà una versione migliorata, il C. ethensis 3.0, che potrà essere inserita nel nucleo di un batterio per eseguire la sintesi delle proteine del C. ethensis. Questo esperimento si aggiunge a quelli già fatti in anni recenti da C Venter e dimostra la possibilità di progettare interi sistemi biologici (genomi) al computer, modificando le sequenze genetiche contenute nel nucleo finalizzandoli a svolgere le funzioni progettate.

Domande

1) Qual è la differenza fra la biotecnologia e le scienze della vita.
2) Date una definizione di biotecnologie.
3) Le biotecnologie hanno lo scopo di produrre un bene utilizzando solo esseri viventi pluricellulari.
4) Quale tecnologia ha permesso di migliorare molto la modificazione genetica degli organismi viventi?
5) Chi sono gli organismi viventi come sono classificati secondo il sistema di Linneo
6) Qual è la differenza fra biotecnologie tradizionali e biologia sintetica
7) In che modo scienza, economia e-business sono collegati fra loro
8) L'economia nelle biotecnologie:
   a. da un inquadramento generale della industria biotech
   b. serve a capire le decisioni legate ad investimenti
   c. serve a capire i criteri per gestire un'impresa biotech
   d. è utile per capire come si evolve l'industria biotech
   e. è utile per comprendere quali sono i fattori che condizionano il valore della impresa biotech
9) Perché le biotecnologie sono definite una industria assimilata alla ICT
10) Differenze fra settore, industria, impresa
11) Quali sono gli obiettivi della impresa biotech
12) Quali sono i vari tipi d'impresa
13) Quali sono le forme d'impresa più diffuse in ambito biotech
14) Quali sono le strutture a supporto dello sviluppo della impresa biotech
15) SWOT: quali sono i vantaggi ed i rischi della impresa biotech
16) Chi sono i soggetti più rilevanti nella impresa biotech
17) Impresa, produzione, funzione di produzione, produttività, tecnologia sono termini che sottendono concetti collegati fra loro. Spiegare.
18) Per quali motivi la Genentech ha una importanza così rilevante nella storia moderna delle biotecnologie
19) Perché sono importanti nello sviluppo della impresa biotech la conoscenza, le rete i network, i cluster

20) Come il progresso tecnologico influisce sulla produttività dei fattori K ed L
21) Quali sono le tecnologie più importanti che hanno caratterizzato lo sviluppo biotech
22) Che cosa s'intende per tecnologie abilitanti
23) Collegare il campo di applicazione alla categoria di biotecnologie esistente e valutare le potenzialità economiche:
    a. produzione di enzimi;
    b. sintesi di anticorpi monoclonali;
    c. manipolazione di piante, batteri, virus.

Bibliografia

Aprea, G., Gianese, G., Pietrella, M., Rosato, V., Spedaletti, V., (2013), "Il ruolo dell'ICT nelle scienze omiche high-throughput" EAI Speciale -Biotecnologie per lo sviluppo sostenibile;

Becattini, G., (1987), "Il mercato e le forze locali: il distretto industriale, " Il Mulino

Becattini G., (a cura di), 1981, "Marshall.Antologia di scritti economici", Il Mulino, Bologna.

Belussi F., Sedita, S., R., (2015) Going alone: The "Entrepreneurial-Growth Model" in the Life Science Industry in Italy. European Planning Studies 23, 1.pp 188-210

Carlsson, B., Jacobsson, S., Holmen, M., Rickne, A., (2002), "Innovation systems: analytical and methodological issues", Research Policy, 2002, 31, issue 2, 233-245.

Cohen,S., N., Chang, A.C.,Y., Boyer,H. W., Helling, R., B., (1973) Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids In Vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 70: 3240–3244. doi: 10.1073/pnas.70.11.3240.

COM, 2012 "Innovating for Sustainable Growth: A Bioeconomy for Europe Communication From The Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic And Social Committee and the Committee of The Regions, SWD, 11 final.

Doudna, J., A., Charpentier, E., (2014), " Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9", Science, doi: 10.1126/science.1258096

Feldman, M., P., Yoon, J., W., (2012), "An empirical test for general purpose technology: an examination of the Cohen–Boyer rDNA technology" Industrial and Corporate Change, Volume 21, Number 2, pp. 249–275

Karas B. J., Jablanovic J., Irvine E., Sun L., Ma L., Weyman P. D., Gibson D. G., Glass J. I., Venter J. C., Hutchison, C., A., Hamilton, O., S., Suzuki Y., (2014) "Transferring whole genomes from bacteria to yeast spheroplasts using entire bacterial cells to reduce DNA shearing" Nat Protoc. 2014 (4):743-50.

Freeman, C., Soete, L., 1997, "The Economics of Industrial Innovation" London: Francis Printer

Gibson, D.,G., Glass, J., I., Lartigue, C., Noskov, V. N.,R., Chuang Y., Algire, M.,A., Benders, G.A., Montague, M.,G., Ma, L., Moodie, M.,M., Merryman, G., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews, Pfannkoch, C., Denisova, E.,A., Young, L., Qi, Z.,Q., Segall, T., H.,-Shapiro, Calvey, C., H., Parmar, P.,P., Hutchison, C.,A., Smith, H., O., Venter, J.,C., (2010), "Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome", Science

Hodgman, (2002), "Instant Notes in Bioinformatics", Taylor & Francis Group edt

Mathur, V., Javid, L., Kulshrestha, S., Mandal, A., & Reddy, A.A. (2017). World Cultivation of Genetically Modified Crops: Opportunities and Risks. Sustainable Agriculure Reviews. E. Lichtfouse (ed.)

McKelvey,M., D., Rickne, A., Hellman, J., L., (2004) The Economic Dynamics of Modern Biotechnology, Edward Elgar Publishing, 1 gen 2004, pp 418

McElheny V.K., (2010). Drawing the Map of Life: Inside the Human Genome Project. Basic Books. ISBN 978-0-465-03260-0. 361 pages

Monod, J., (2001). "Il caso e la necessità", Oscar classici moderni, 6ª ed., Milano, Mondadori)

Miescher, F., . Die Histochemischen und physiologischen Arbeiten. Vol.2, 3-23.

Porter, M., (1985), "Competitive Advantage: creating and sustaining superior Performance", New York, Free Press, 1985.

Porter M., (2008) "The Five Competitive Forces That Shape Strategy", Harvard Business Review 86:78-93,

Orsenigo, L., (1989), " The emergence of biotechnology", Pinter Publishers, London, pp. 230.

Ottaviano, G. e Puga,D., (1987) "Agglomeration in the global economy: a survey of the New Economic Geography", World Economy, vol. 21, 1998

Prevezer M., (1995) "The Dynamics of Industrial Clustering in Biotechnology" Small Business Economics 9: 255–271, 1997. C 1997 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

Rizk G and Lavenier D. (2010), global alignment short sequence search tool. Bioinformatics, 26: 2534-40

Ronald Coase, "The nature of the firm", in Economica, n.4, 1937, tin M. Egidi e M. Turvani (a cura di)"Le ragioni delle organizzazioni economiche", Rosenberg&Sellier, Torino, 1994, pp.141-162

Salvi, M., Epistemologia, biologie e bioetica: evoluzione molecolare e biotecnologie. in: http/www.methodologia.it/l1402/psi/meth142i.pdf

Schumpeter, J.,A. (2002), "Teoria dello sviluppo economico", ETAS, Milano, 2002

Sorrentino M. a cura di, (2009), Le Imprese Biotech Italiane. Editore: Il Mulino

Tallacchimi M., Terragni F., (2004) "Le biotecnologie: aspetti etici, sociali, ambientali", B Mondadori edt., Mi

Tripp, S.,Grueber, M., (2011) Economic Impact of Human Genome Project, Battelle Memorial Institute

Valentin, F., Lund Jensen R., (2004) "Network and Technology Systems in Science-driven Fields: The Case of European Food Biotechnology" in The Economic Dynamics of Modern Biotechnology, 2004, Edward Elgar Publisher.

Venter J.C., (2007). A Life Decoded: My Genome: My Life. New York, New York: Viking Adult

Capitolo II
L'Industria biotech: scenario

Sommario. L'impresa e l'industria o settore biotech sono concetti fondamentali nella economia applicata alle scienze della vita: l'industria biotech, è la immagine di sintesi di questo variegato insieme di imprese biotech molto eterogeneo che utilizzano organismi viventi come batteri, lieviti, cellule vegetali e animali o parti di essi per sviluppare prodotti e processi.produttivi. In questo capitolo, l'obiettivo dell'analisi economica si sposta dall'impresa come soggetto singolo all'industria come gruppo d'imprese che usufruiscono di risorse e tecnologie simili per realizzare prodotti collocati sui diversi canali dei mercati biotech. Per l'impresa l'obiettivo è di ottimizzare le proprie decisioni al fine di raggiungere la migliore performance economica rappresentata dai seguenti indicatori: profitto, crescita, innovazione tecnologica, vantaggio competitivo, penetrazione nei mercati ed altri. Per l'industria l'obiettivo è conseguire vantaggi competitivi attraverso la realizzazione di network fra le imprese, per rendere più celere la combinazione ed il trasferimento delle innovazioni biotech spalmando i costi della innovazione fra le imprese coalizzate in una specifica strategia innovativa, favorendo l'approvvigionamento di risorse materiali ed immateriali ed il loro impiego nelle catene del valore biotech. Obiettivi rilevanti di queste aggregazioni sono: i) esercitare il controllo della concorrenza attraverso strategie concordate fra un numero congruo di imprese; ii) far pesare la propria influenza presso le istituzioni pubbliche con attività di lobbing che hanno come obiettivo il varo di efficaci provvedimenti legislativi finalizzati alle politiche di finanziamento pubblico, al mercato del lavoro, alla innovazione, alla protezione della proprietà intellettuale, alla liberalizzazione dell'uso delle biotecnologie. I concetti chiave di questo capitolo sono: ricerca, innovazione, tecnologie, brevetti, scalabilità, catena del valore, finanziamenti, aggregazione, reti d'impresa, business.

2.1 Nascita della industria biotech

L'industria o settore biotech[1] è costituito dall'insieme di imprese che svolgono attività economiche dirette alla trasformazione di risorse di natura biologica in beni intermedi o finali scambiati fra diversi settori o mercati. Lo sviluppo della industria "biotech" è ancora recente; inizia a partire dai primi anni '70 con

[1] Definizione Istat-Ateco: un'attività economica consiste nell'uso combinato di risorse produttive (beni di investimento, lavoro, tecniche industriali o prodotti intermedi) per produrre beni o servizi finalizzati a un dato uso. Le attività possiedono i seguenti requisiti: i) consumo di fattori di produzione (capitale e lavoro); ii) finalizzazione allo svolgimento di un processo produttivo per la realizzazione di (beni (prodotti/processi o servizi). Il processo può essere semplice (quale ad esempio, la tessitura) o articolarsi in una varietà di sotto-processi, ognuno dei quali richiamato in diverse categorie della classificazione. Questo è tipico delle biotecnologie che possono essere applicate a più processi produttivi per scopi diversi, agendo singolarmente o attraverso combinazioni di tecnologie (tecnologi abilitanti) su piattaforme, partecipando ad attività svolte in diversi settori di attività economica.

le prime attività "science based" con uso intensivo di conoscenze prodotte dagli sviluppi delle tecnologie derivate dall'rDNA (DNA ricombinante) resi possibili dal cumulo di conoscenze genetiche combinate all'ICT". La riprogrammazione di sistemi biologici, organismi viventi o derivati di questi o loro parti hanno consentito di avviare nuove attività produttive utili a soddisfare svariati bisogni privati e collettivi. Secondo Maslow (1954, 1987) i bisogni del consumatore si dispongono secondo una scala gerarchica che ne individua l'importanza. Partendo dal livello più basso e procedendo verso livelli superiori si individuano le seguenti categorie: bisogni fisiologici, sicurezza, appartenenza, autostima e autorealizzazione. Esaminando i bisogni fisiologici della fame e della sicurezza alimentare, per una popolazione in crescita, con crescenti esigenze nutrizionali e di benessere si prevede che le biotecnologie siano in grado di contribuire al loro soddisfacimento introducendo nel settore agricolo-alimentare le tecniche di miglioramenti genetico/genomico tradizionali e basate sull'rDNA per contribuire a sviluppare un'abbondante offerta di beni di interesse alimentare, energetico e medicale (cereali, cotone, ortaggi, frutta). Con queste tecniche sono state create varietà resistenti ad attacchi di vari agenti patogeni introducendo geni in grado di aumentare la resistenza a patologie fungine, virus, microrganismi, insetti; è stata aumentata la resistenza alle avversità atmosferiche, è stato ridotto il consumo di fertilizzanti e trattamenti. Sono state sviluppate nuove varietà non ottenibili con tecniche tradizionali di selezione/incrocio; correggendo difetti genetici e migliorando le caratteristiche organolettiche e nutraceutiche degli alimenti. La maggior parte delle trasformazioni sono state di tipo "knock in" ottenute dalla introduzione di geni esogeni attraverso le seguenti fasi: 1. Sequenziamento e clonazione dei geni di interesse; 2. inserimento del gene in un vettore di trasporto opportunamente trattato o con altre tecniche; 3. selezione dei soggetti modificati e controllo dell'espressione genica nel fenotipo[2]. Fra i prodotti di maggior successo in campo agricolo si citano: il Mais Bt in grado di esprimere la tossina del Bacillus Turingensis con accresciuta resistenza agli attacchi da insetti. Il Golden rice GM è stato modificato con la introduzione di 4 geni batterici per la sintesi di beta-carotene precursore della vitamina A, in grado di prevenire la cecità da carenza di vitamina A. Questa terapia è stata largamente adottata in paesi poveri con scarse disponibilità monetarie. Un altro vantaggio è la sicurezza energetica ottenuta con l'attuazione di processi

[2] Uno dei metodi più utilizzati per inserire geni esogeni in piante sfrutta il plasmide Ti contenente un segmento di DNA (T-DNA) che viene inserito nel batterio Agrobacterium tumefaciens. A sua volta il batterio viene trasferito nelle cellule vegetali della pianta ospite causando un'infezione che si osserva come escrescenza tumorale, definita "la galla del colletto". Il tessuto così infettato viene coltivato in vitro per generare una piantina che esprimerà il transgene. Lo stesso meccanismo è stato utilizzato per creare il vaccino anti COVID19. In questo caso si è utilizzato un adenovirus derivato dallo scimpazè opportunamente trattato per trasportare la proteina antigenica specifica per sviluppare la produzione di anticorpi.

circolari con riciclo di scarti organici vegetali e deiezioni animali in processi fermentativi finalizzati alla produzione di biocarburanti (biometano, biodiesel, bioetanolo ed altri carburanti) il cui scopo è la riduzione del deficit energetico. Un'altra applicazione biotech è il bio-risanamento, attuato con microrganismi geneticamente modificati per ridurre gli inquinanti ambientali difficilmente eliminabili con tecniche chimico-fisiche. Gli inquinanti oggetto di maggiore attenzione sono: i) metalli (mercurio, cromo, piombo, arsenico); ii) idrocarburi ottenuti da composti organici; iii) prodotti collaterali di processi fermentativi quali il siero di latte. Lo scopo del bio-risanamento è rendere questi inquinanti biodegradabili da parte di microrganismi modificati. Una illustrazione più esaustiva delle applicazioni verrà discussa nel capitolo successivo.

2.1.1 Industria manifatturiera e biotech

Pavitt (1984), propone una chiave di lettura dell'industria manifatturiera focalizzata sulle dimensioni, sulle caratteristiche tecnologiche delle innovazioni, sulle modalità di accesso (sviluppo interno o acquisizioni esterne), sulle difficoltà di controllo delle imprese e sulla facilità di entrata nel settore (vedi Appendice 1). Nella tabella 2.1 questi criteri vengono usati per discriminare le imprese. Secondo il criterio delle dimensioni, il primo gruppo di imprese è costituito da imprese medio-piccole (PMI). A causa delle dimensioni, esse risentono del vantaggio competitivo delle imprese di maggiori dimensioni imputabile in condizioni di scarsa innovazione alle economie di scala. In Italia questo gruppo rappresenta il 78,7% degli addetti di cui il 45,6% sono occupati in micro Imprese con numero massimo di addetti non superiore a 10, il 20,4% è occupato in piccole imprese con numero di addetti compreso fra 10 e 49 unità, il rimanente 12,7% è occupato in medie imprese fino a 250 addetti. Questi dati caratterizzano una industria le cui dimensioni sono nettamente inferiori alla media europea. Le Piccole e Medie imprese italiane hanno venduto all'estero 162,2 miliardi di euro, pari al 9,8% del PIL nazionale, davanti a Spagna con il 5,7%, Germania con il 4,1%, Regno Unito con il 2,0% e Francia con l'1,8%. Il contributo delle Piccole e Medie imprese è particolarmente significativo nei confronti della Germania, il primo paese manifatturiero europeo. Per l'Italia l'incidenza dell'export diretto delle PMI sul PIL è superiore di 2,5 volte rispetto la Germania (Confartigianato, 2018). Le PMI puntano al vantaggio competitivo con i grandi gruppi biotech (GGB), attraverso: i) il progresso tecnico esogeno costituito da innovazioni esterne incorporate nei fattori produttivi; ii) l'innovazione interna viene sviluppata attraverso la specializzazione del lavoro, la qualificazione del prodotto e l'affinamento dei processi di lavorazione con il "Learning by Doing". Questo modello consente di sviluppare nicchie di mercato in competizione con i GGB operando sulla qualità del prodotto e sulle sue prestazioni. Diventa sempre più frequente la integrazione fra PMI ed i GGB con i quali si sviluppano rapporti

di collaborazione basati sulla complementarità che si evidenzia nella maggiore competenza delle PMI nelle fasi di ricerca e messa a punto di processi produttivi. Il secondo gruppo è rappresentato da imprese medio-grandi che puntano a sviluppare tecnologie in grado di acquisire i vantaggi economici derivanti dalla riduzione dei costi unitari (economie di scala). Possono essere acquisite dai grandi gruppi multinazionali se esistono le condizioni economiche per un loro rafforzamento nel mercato. Il terzo gruppo è rappresentato da imprese specializzate che possono anche essere di piccole dimensioni ma in grado di realizzare prodotti complementari a forte contenuto innovativo in grado di completare la catena della innovazione e per queste caratteristiche sono appetite dalle grandi imprese. Infine esistono imprese che sono focalizzate sulla ricerca scientifica in grado di produrre innovazioni di prodotto/processo e sono interfacciate in rete con grandi centri di ricerca. Queste imprese sono fortemente complementari con i GGB i quali sviluppano preferenzialmente strategie di business per la valorizzazione di prodotti ad elevato contenuto innovativo. Secondo le stime dell'Ocse, nel 2030 le biotecnologie avranno un peso enorme nell'economia mondiale: 80% dei prodotti farmaceutici, 50% dei prodotti agricoli, 35% dei prodotti chimici e industriali, incidendo complessivamente per il 2,7% del Pil globale. Secondo stime dell'Unione europea, ogni euro investito nella bioeconomia genererà un valore aggiunto di 10 euro nell'arco dei successivi 10 anni. Non solo, si stima anche che ogni occupato nel settore biotech generi altri 5 occupati nei settori dell'indotto; nei settori tradizionali il rapporto è ridotto, 1 a 1,5. Numeri che confermano le grandi potenzialità di questa tecnologia anche in termini di opportunità economiche, di crescita e di occupazione.

Tabella 2.1. Definizione delle imprese manifatturiere secondo la tassonomia di Pavitt.

Raggruppamenti delle innovazioni	*Dimensione media delle imprese*	*Obiettivi della Innovazione*	*Principale fonte esterna di innovazione*	*Principale fonte interna di innovazione*	*Appropriabilità*	*Barriere all'entrata*
Supplier dominated	Media/Piccola	Riduz. costi	Innovazioni incorporate nei fattori	Economie di apprendimento	Bassa	Basse
Scale intensive	Media/Grande	Riduz.costi, innovaz. prodotto	Relazioni con i fornitori	R&S	Media	Medie
Specialised suppliers	Piccola	Innovazioni prodotto	Relazioni con gli acquirenti	Economie di apprendimento	Alta	Medie
Science based	Piccola/ Grande	Innovazioni prodotto/ processo	Relazioni rete con centri di ricerca	R&S	Alta	Molto alte

2.1.2 La nascita di Genentech (1976)

La Genentech rappresenta uno dei primi esempi di impresa biotech che applica la innovazione della tecnologia dell'rDNA (DNA ricombinante), messa a punto dagli scienziati Cohen (Stanford) e Boyer (Università di California, San Francisco). Mentre Cohen prosegue nel suo lavoro di ricerca, Boyer si accorda col Venture capitalist Swanson che mette a disposizione le risorse finanziarie per sviluppare a livello industriale questa tecnologia[3]. Questa joint venture presenta alcune novità sostanziali rispetto le imprese manifatturiere tradizionali. La prima è il profilo inedito di scienziato-imprenditore che mette a frutto le sue conoscenze per svolgere attività d'impresa. La conversione del ricercatore in imprenditore propone nuove sfide allo sviluppo dell'impresa. Le attività scientifiche sono creative, basate sulla ricerca, su tempi lunghi, prove sperimentali che spesso non conducono a risultati utili, necessità di cambiamenti nelle metodologie, adattamenti di laboratorio, forti motivazioni personali. Le attività svolte dalla impresa tradizionale sono maggiormente attività di routine che prevedono l'acquisto di risorse, la vendita di prodotti e servizi destinati a clienti le cui esigenze sono costanti nel tempo. La gestione delle funzioni di pianificazione della produzione e del controllo amministrativo, in questo contesto di elevata rischiosità comportano una capacità di prevedere l'evoluzione dello scenario produttivo per garantire la sopravvivenza della impresa nel lungo periodo[4]. La seconda caratteristica è rappresentata dalle competenze richieste per mettere a punto a livello industriale le nuove tecnologie. La terza caratteristica è la presenza di elevate dotazioni di capitale necessarie a sviluppare la tecnologia e di prevedere i tempi di sviluppo per attrarre finanziatori esterni. La Genentech ha trovato in Swanson un geniale venture capitalist che ha creduto nelle potenzialità della

[3] Cenni della biotecnologia rDNA: agli inizi degli anni Settanta, Boyer ed il genetista Cohen approfondiscono le ricerche sul DNA ricombinante usando enzimi di restrizione come forbici biologiche per tagliare il DNA ed immettere i frammenti nei plasmidi (piccoli frammenti di DNA circolare) nei batteri, usandoli come vettori trasportatori di DNA nell'organismo del ricevente. Questo processo crea una ricombinazione fra il DNA del donatore e del ricevente tramite enzimi detti ligasi ed il processo è definito rDNA. Un altro caso interessante è la pecora Dolly realizzata nel Roslin Institute che porta alla realizzazione dell'azienda biotech, la Roslin Biomed nel 1997 per sfruttare economicamente questa scoperta. L'anno successivo viene acquistata per 26 milioni di dollari dalla Geron Corporation azienda che ha lavorato nel campo dell'isolamento delle cellule staminali umane (Ardrizzo, 2003). https://books.google.it/books?id=WYAKJBD82jQC&pg=PA36&lpg=PA36&dq=caratteristiche+dello+scienziato+imprenditore+biotech&source=bl&ots=i3emNZpm4J&sig=ACfU3U3qEwAglngpb4aMChqTVPa0kNmew&hl=it&sa=X&ved=2ahUKEwjs5o3EnOXmAhVPDuwKHWvXAgoQ6AEwBHoECAgQAQ#v=onepage&q=caratteristiche%20dello%20scienziato%20imprenditore%20biotech&f=false.

[4] La sopravvivenza dell'impresa è la prima condizione che consente all'impresa di continuare la sua attività nel tempo; si contrappone alla massimizzazione del profitto, obiettivo previsto dalla teoria neoclassica che in certe condizioni non può essere conseguito per difficoltà interne all'impresa, andamento di mercato, ed altro. La sopravvivenza equivale al break even raggiunto per una dimensione produttiva che consente il pareggio fra ricavi e costi.

tecnologia, e nelle capacità imprenditoriali di Boyer. Questa impresa segna la nascita del business biotech le cui tappe significative sono: nel 1977 fu realizzata la produzione della prima proteina umana (somatostatina) da parte di un microrganismo ingegnerizzato (E. Coli); nel 1978 gli scienziati sviluppano metodi di clonazione dei batteri per la produzione di insulina umana; nel 1982 viene messo in commercio, da parte della Eli Lilly and Company, il primo farmaco legato alla tecnologia del DNA ricombinante: l'insulina umana; nel 1984 avviene la prima produzione in laboratorio del fattore VIII della coagulazione (verrà messo in commercio dalla "Cutter Biological"); nel 1985 la Genentech riceve l'approvazione della FDA per commerciare il suo primo prodotto, PROTROPIN (somatrem in iniezione), un ormone della crescita. Nel 1986 la Genentech riceve dalla FDA l'approvazione per distribuire l'ACTIVASE (alteplasi, ricombinante), farmaco trombolitico, nei pazienti con infarto miocardico acuto. Nel 1990 viene elaborato il vaccino dell'epatite B dalla Genentech, che verrà distribuito dalla "SmithKline Beecham Biologicals S.A.". Questa serie di successi inanellati dalla Genentech dimostrano la fattibilità industriale della tecnica di riprogrammazione genetica degli organismi biologici su scala industriale. Viene dimostrata la estensibilità a qualunque soggetto biologico (virus, batteri, piante, insetti, animali ed organi superiori in genere) la possibilità di riprogrammare il genoma realizzando nuovi organismi per nuove funzioni, in analogia a quanto accade con un software informatico. Un forte contributo di conoscenza e di operatività alla genomica è stato apportato dalla bioinformatica che ha contribuito all'analisi quantitativa interdisciplinare delle scienze della vita coinvolgendo, oltre alla biologia e all'informatica, altri domini scientifici fra cui matematica applicata, statistica, biochimica ed intelligenza artificiale. Gli strumenti scientifici della bioinformatica che si ritengono validi per sviluppi scientifici e metodologici e per il mercato sono: i) software elaborati per modelli bio-statistici interpretativi dei dati generati da strumenti di laboratorio, esperimenti di biologia e biochimica, analisi di sequenze di geni e codifica di polipeptidi, allineamento di sequenze, espressione genica, simulazione di sistemi biologici ed altro. Permettono di identificare modelli interpretativi, tendenze e leggi numeriche; ii) sviluppare modelli matematici per l'analisi di sequenze di DNA, RNA per creare un corpus di conoscenze sulla frequenza di sequenze rilevanti, la loro evoluzione e funzioni; iii) organizzare le conoscenze acquisite a livello globale su genoma e proteoma in basi di dati al fine di ampliare l'accesso di tali conoscenze, ottimizzando gli algoritmi di ricerca dei dati stessi. Da questi progressi cresce l'interesse economico per i potenziali sviluppi commerciali diffusi presso le business school[5].

[5] Il caso di studio è il metodo adottato dalle business school per intercettare le cause di successo di un'impresa, esplorando attraverso il business plan il profilo imprenditoriale, la famiglia, il team manageriale, il modello d'impresa adottato, il modello di business con l'esame del prodotto, dei mercati, delle strategie di crescita, dei finanziamenti ed altri fattori di successo. Il caso di studio è utilizzato,

In meno di due decenni vengono prodotti beni in grado di sviluppare business di diversi miliardi di dollari. In USA nascono settecento nuove imprese fra imprese biotech dedicate (entrants o NBFs-New born biotech firm) e imprese biotech già insediate (Incumbents o NBSs) fra le quali si stabiliscono fruttuose collaborazioni che implementano la catena del valore basata su R&S-Innovazioni-impresa. L'aspetto nuovo della industria biotech è l'uso cospicuo di risorse immateriali costituite dal capitale intellettuale rappresentato dalla conoscenza di scienziati dedicati a ricerche svolte in università e centri di ricerca spesso localizzati in spazi geograficamente limitati detti hub fra cui emergono San Francisco, Stanford, Harvard. Qui viene facilitato il trasferimento della innovazione attraverso la creazione di conoscenze scientifiche eccellenti, la sperimentazione avanzata di laboratori, la coniugazione fra diverse tecnologie complementari e lo sviluppo industriale e commerciale del prodotto. Le aggregazioni territoriali in cluster ed hub (Porter, 1990) di soggetti variamente specializzati nelle biotecnologie o portatori di capitali accelerano lo spillover della conoscenza e giocano un ruolo importante nei processi di aggregazione industriale e di crescita endogena del settore[6] (Grossman e Helpman, 1994).

Nei cluster si sviluppano fra scienziati-imprenditori, finanziatori ed istituzioni fruttuosi rapporti di collaborazione con intensi scambi di informazioni su aspetti complementari dell'innovazione facendo interagire le biotecnologie con altri ambiti scientifici per la realizzazione di prodotti ad alto contenuto innovativo. Il capitale intellettuale che nella industria manifatturiera tradizionale aveva un ruolo secondario, in questo contesto assume un ruolo rilevante essendo una risorsa esclusiva da far circolare con accordi più o meno riservati nell'ambito di gruppi ristretti di soggetti dedicati a ricerche di elevato potenziale commerciale. Il concetto di libera circolazione della informazione ha subito mutamenti sostanziali a seguito della evoluzione dell'industria 4.0 e della

per esaminare i vari problemi di gestione, per approfondire l'analisi dei risultati di gestione in funzione di possibili scenari e consente di porre enfasi sull'analisi contestuale dettagliata di un numero possibile di eventi e le loro relazioni.

[6] Il processo di crescita endogena, teorizzato da Solow è stato ampiamente rivisto con i contributi di vari autori: i) ridefinendo il contributo del capitale inteso in senso ampio in modo tale da includere tutte le tipologie di capitale accumulabile includendo sia il capitale fisico, sia il capitale immateriale della conoscenza da cui deriva la R&S; ii) il progresso tecnico incorporato in nuovi beni capitali prodotti (Romer, 1986; Arrow, 1997; Kaldor, 1973), dove una buona parte dei miglioramenti tecnologici provengono dal 'learning by doing', dal tentare di utilizzare nuovi beni capitale e riorganizzare la produzione al fine di massimizzare la produttività; iii) i vantaggi tecnologici derivanti dalla specializzazione produttiva (Romer, 1986) e dalle collaborazioni in rete; iv) la crescita avviene attraverso un numero crescente di varietà di beni di consumo (Grossman e Helpmann, 1994); v) progresso tecnico "embedded" caratterizzato da tecnologie abilitanti fortemente correlate alle attività di R&D; vi) il capitale umano quale motore di crescita e di sviluppo (Lucas, 1988), non solo istruzione formale ma anche on-the-job training, il miglior modo di diventare qualificati e capaci di maneggiare le nuove tecnologie è di lavorare ad applicarle; vii) il ruolo della spesa pubblica (Barro, 1974).

diffusione dell'additive manufacturing nel biotech[7]. La conoscenza teorica un tempo patrimonio dell'Università, di libero accesso come bene pubblico in un contesto di open innovation viene progressivamente privatizzata e sviluppata attraverso accordi fra gruppi multinazionali che a loro volta finanziano i centri di eccellenza nella R&S. Le innovazioni generano prodotti con caratteristiche innovative rispetto la concorrenza e sono così in grado di sviluppare condotte collusive di tipo oligopolistico attraverso accordi fra gruppi d'imprese innovative che assicurano il controllo del mercato attraverso i brevetti. Queste condotte generano extra-profitti grazie al vantaggio competitivo che tende a terminare alla scadenza del brevetto in genere di durata ventennale. In questo periodo il gruppo si assicura fonti di reddito grazie alla cessione del brevetto o licenze d'uso ai concorrenti. Mansfield (1968), afferma che le ricerche scientifiche generate dal mondo accademico, sono un propulsore delle innovazioni nei nuovi settori industriali ad alta tecnologia convertite in attività d'impresa e le tecnologie informatiche hanno accelerato il trasferimento della innovazione[8]. Un vincolo allo sviluppo dell'industria biotech è il finanziamento: essa richiede ingenti investimenti iniziali per finanziare la ricerca, nel periodo improduttivo antecedente lo sviluppo della tecnologia ed il rischio causato dagli insuccessi. In tempi più recenti l'industria biotech è diventata più attraente e nuove iniziative imprenditoriali vengono finanziate da soggetti che possiedono risorse finanziarie alla ricerca di investimenti rischiosi ma promettenti nei guadagni. Fra queste figure si menzionano i business angels, i venture capitalist (VC), i fondi d'investimento, gli investitori nei titoli azionari biotech. Il valore dell'investimento è quantificato dal guadagno realizzato al momento della cessazione della loro partnership con l'impresa start up ormai avviata alla fase di IPO (Initial public

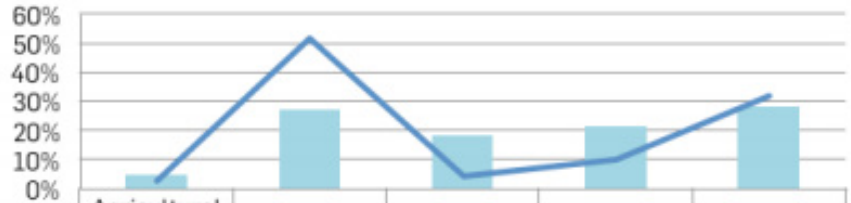
[7] Con la "quarta rivoluzione industriale" non si ha una singola e rivoluzionaria tecnologia abilitante (es. rDNA) ma, piuttosto, un insieme di tecnologie abilitanti che vengono ad aggregarsi grazie ad internet in modo sistemico creando nuovi paradigmi produttivi. Tutte le fasi di sviluppo di un progetto sono gestite e influenzate dalle informazioni rilevate, comunicate e accumulate lungo tutta la catena, dalla progettazione all'utilizzo, al servizio post-vendita. Ciò ha influenzato sia i modelli di business che il ruolo del consumatore nell'influenzare la manifattura del prodotto. Queste tecnologie, introdotte dal paradigma del digitale e dalla disponibilità della rete internet, hanno accelerato i processi di integrazione verticale ed orizzontale delle catene produttive sia la loro completa interoperabilità con introduzione di innovazioni di processo, organizzative, di prodotto e di modello di business. Fra le innovazioni ICT più rilevanti si menzionano. l'Internet of Things, il cloud e il cloud computing, il big data e data analytics, i sistemi cognitivi e l'intelligenza artificiale, la robotica avanzata, la realtà aumentata che si coniugano all'additive manufacturing/3D printing (vedi Industria 4.0 – Indagine conoscitiva, 2016).

[8] La formula per valutare il capitale in base ai flussi futuri di cash flow scontati è la seguente: $\Sigma_{i=1..n} (CFNi/(1 + r)^i \geq C°$ dove CFNi rappresenta il cash flow netto annuo, i indica l'anno di riferimento, C° è l'investimento iniziale. Considerato che la serie temporale è di 10 anni per la R&S e 20 anni successivi di rendita da cash flow netto dato dai ricavi al netto dei costi, lo sconto prevede una serie di valori positivi crescenti a partire dall'11° anno fino al 30° anno e valori negativi per i primi 10 anni. Se si ipotizza un cash flow annuo costante per un periodo infinito il valore attuale è V° = CFN/r

offering). Queste figure, dotate di competenze gestionali e finanziarie, spesso entrano anche nei meccanismi gestionali e decisionali dell'impresa nascente, fornendo non solo capitale finanziario ma anche assistenza alla gestione, consulenze e servizi di varia natura per assicurare il buon funzionamento dell'impresa. La presenza dei VC in America ha avuto un effetto determinante sullo sviluppo dei settori ad alta tecnologia ed ha contribuito alla crescita del settore biotecnologico per il 74% finanziando NBFs avviate come società indipendenti. In Giappone il contributo dello sviluppo biotech è valutabile in un modesto 5 % non avendo adottato queste forme di finanziamento. Il successo dell'impresa biotech è determinato anche dalla sua proiezione su mercati globali con ben mirate strategie di business.

2.2 Sviluppo scientifico e biotecnologico

L'industria biotech manca ancora di una sua precisa collocazione industriale data la pervasività e la complementarità delle tecnologie le cui attività sono sviluppate in diversi ambiti industriali. In USA i settori manifatturieri che utilizzano applicazioni biotech (classificazione NAICS) sono: medicale-e fabbricazione di farmaci (codice 32541), laboratori di prova (codice 54138), fabbricazione di apparecchi elettromedicali (codice 334510), medicina e laboratori diagnostici (codice 62151), fabbricazione di attrezzature e forniture mediche (codice 33911), ingegneria fisica e ricerca biologica (codice 54171), pesticidi, mangimi e altri prodotti chimici di uso agricolo (codice 32532), altre industrie biologiche e chimiche di base (codice 32519). Fra questi settori Battelle (2014) ne ha individuati cinque per importanza economica ed occupazionale riportati nella Figura 2.1.



	Agricultural feedstock and Chemicals	Bioscience related distribution	Drugs and pharmaceuticals	Medical devices and equipment	Research, testing and medical labs
Employment	5%	27%	18%	21%	28%
Companies	3%	52%	4%	10%	32%

Figura 2.1. Distribuzione della occupazione e delle imprese nei sotto-settori della Industria Biotech. Fonte: Batelle, 2014

Lo sviluppo scientifico è assicurato dal costante flusso di conoscenze provenienti da diverse fonti sempre più integrate fra loro attraverso i contributi delle tecnologie abilitanti e della bioinformatica. Lo sviluppo tecnologico è determinato dalla capacità di mettere a punto le innovazioni (radicali o incrementali), combinando i fattori di produzione (capitale fisico, tecnologico e intellettuale e lavoro (di routine e specialistico a vari livelli) in tempi rapidi e nella capacità di formulare modelli di business per sfruttare il potenziale commerciale delle innovazioni. Le biotecnologie sono strutturate in domini o famiglie di tecnologie che presentano caratteri di affinità: PCR, HTS, NGS, la chimica combinatoria, CRISP ed i domini del DNA, con le scienze omiche, la bioinformatica, le nanotecnologie. Esse evidenziano un vasto numero di combinazioni tecnologiche nelle tecnologie abilitanti[9] sviluppate su piattaforme per ampliare la gamma dei prodotti e dei servizi offerti[10]. Il trend di crescita delle biotecnologie è continuo, non ancora soggetta al calo di produttività che caratterizza i settori maturi del manifatturiero tradizionale. Gli effetti cumulativi dello stock di conoscenze scientifiche ibridate, costituiscono ciò che Solow

[9] Fondamentali tecnologie abilitanti sono: 1. Tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT); 2. Nanotecnologie; 3. Materiali avanzati; 4. Biotecnologie; 5. Processi industriali avanzati (industria 4.0); 6. Spazio. Sono comunemente applicate in ambito biomedico e farmaceutico, nella Fabbrica intelligente nelle biotecnologie e scienze della vita ed agroalimentare. Le ICT sono tecnologie e metodi per la formazione; Interazione intelligente uomo-macchina, macchine intelligenti, machine learning; Human-robot co-working; Strumenti di simulazione integrati per il virtual commissioning di sistemi di produzione; ICT per lo sviluppo model-based di macchinari; Piattaforme integrate digitali per la configurazione di sistemi di produzione; Sistemi modulari meccatronici ad elevata flessibilità; Pianificazione robusta per la gestione del rischio nella produzione MTO e ETO nella gestione dei sistemi produttivi; Sviluppo di ambienti operativi su base semantica per gli utenti; Strumenti per il supporto alle decisioni in ambienti complessi. In ambito biotecnologico si menzionano: Medicina rigenerativa e terapie cellulari/geniche; Sviluppo di radiofarmaci e biomarkers innovativi in oncologia; Bio-banking; Molecole innovative di origine biologica e biotecnologica; Somministrazione di farmaci e vaccini (attraverso le nano e biotecnologie); Farmaci e approcci terapeutici innovativi: polifarmacia; Tecnologie "omiche" In ambito agroalimentare si citano: Aumento della produttività e della sostenibilità industriale. Tecnologie avanzate per processi agro-industriali ad alta efficienza energetica e biopolimeri biodegradabili, minore consumo di risorse naturali e ridotte emissioni, migliore sfruttamento dell'energia solare; Tecnologie innovative per la bio-trasformazione dei sottoprodotti e scarti alimentari e per il loro successivo sfruttamento industriale; Metodi innovativi ad elevata efficienza per l'acquacoltura; Nuove value chain da scarti e sottoprodotti per aumentare il portafoglio di prodotti destinati al consumo alimentare, mangimistico e agricolo (compost) Tecniche innovative di miglioramento genetico e resistenza alle malattie delle colture vegetali Modellizzazione di reti logistiche territoriali e urbane per il recupero di prodotti alimentari altrimenti perduti; Sistemi e tecnologie per il packaging, la conservazione e la tracciabilità e sicurezza delle produzioni alimentari, nutraceutica e nutrigenomica.

[10] La combinazione di tecnologie nelle tecnologie abilitanti fondamentali (KET): microelettronica, nanoelettronica, fotonica, nanotecnologie, biotecnologie, materiali avanzati e sistemi di fabbricazione avanzati consentono un approccio multidisciplinare ad alta intensità di conoscenza e capitale che interessano settori diversi che costituiscono la base di un significativo vantaggio concorrenziale per l'industria biotech al fine di stimolare la crescita e la competitività. Un approccio integrato, che promuove la combinazione, la convergenza e l'effetto di arricchimento reciproco delle KET nei diversi cicli d'innovazione e catene del valore.

definisce il residuo di produttività in grado di spiegare la crescita della produttività totale non imputabile all'aumento dei singoli fattori utilizzati nella produzione ma alla loro combinazione nella tecnologia più efficiente. Nel modello concorrenziale la conoscenza scientifica e lo sviluppo tecnologico non sono di dominio pubblico, quindi vengono a mancare le condizioni di appropriazione ed esclusività. Non sono appropriabili perché frutto di conoscenze segrete o protette da brevetti industriali, condizioni che non esistono nel contesto competitivo dove il processo imitativo conduce all'azzeramento degli extraprofitti generati dal vantaggio della posizione dominante Lo sviluppo di nuove attività biotech avviene parallelamente allo sviluppo del sistema socioeconomico a partire dalla istruzione che crea esperti nelle varie discipline complementari in grado di rispondere ai bisogni crescenti di una società, in misura crescente stimolati da componenti astratte del bisogno come la salute, il miglioramento della qualità della vita, il benessere fisico e intellettuale, le caratteristiche ambientali. Un diffuso modello interpretativo del progresso biotech ipotizza una sequenza lineare di stadi: stadio di sviluppo scientifico-tecnologico, distinto in ricerca di base, ricerca applicata, creazione di prototipi dimostrativi. Segue lo stadio di sviluppo tecnologico con la messa a punto della tecnologia(e), a cui segue lo stadio di sviluppo industriale (scale up) e protezione brevettuale infine lo stadio di sviluppo commerciale prevede la messa a punto delle strategie di marketing per ottimizzare il risultato economico della innovazione attraverso la commercializzazione del prodotto.

La ricerca di base consiste nello sviluppo di conoscenze teoriche che, data la loro astrattezza, non consentono sviluppi applicativi immediati ma sono indispensabili per individuare i nuovi filoni dell'innovazione. La ricerca applicata utilizza le nozioni di base delle ricerche teoriche per sviluppare nuovi processi e prodotti. Il ruolo dell'università nello sviluppo della ricerca di base ed applicata è stato legittimato in USA dal "Bayh Dole Act", un provvedimento teso a valorizzare economicamente in USA i risultati della ricerca. Poiché solo le applicazioni contenenti novità sostanziali sono brevettabili (più difficile brevettare la ricerca "pura" o di base"), questi provvedimenti spingono sempre più le università ad orientarsi verso la ricerca applicata, spesso in partnership con imprese appartenenti a settori industriali con cui condividono esperienze ed interessi di ricerca. È necessario osservare che la conoscenza di base come bene pubblico codificato in un linguaggio condiviso di definizioni formali (semantiche e simboliche) è di libero accesso e quindi possiede un limitato valore commerciale ed è il motivo per cui essa viene prodotta prevalentemente con finanziamenti pubblici. La conoscenza tacita è poco accessibile e la protezione dei risultati della scoperta convertita in beni di mercato, acquisita come scambio in un gruppo ristretto di operatori, è di natura procedurale ed il valore commerciale è garantito dai brevetti. Anche lo sviluppo consiste nella

elaborazione di tecnologie (combinazione dei fattori produttivi capitale e lavoro) per realizzare beni funzionali ad attività di business. Nella Tab. 2.2 viene riportato il contributo del finanziamento pubblico e privato effettuato in Italia nel 2016 da cui si evince che gli investimenti delle imprese rappresentano ben il 60% del totale degli investimenti, mentre gli enti pubblici ed università raggiungono solamente il 23,7% del totale[11].

Tabella 2.2. Valore in euro x 1000 e variazioni percentuali. Fonte Istat, 2017

Istituzioni	*Valori assoluti*	*Var % 2016/2015*
Imprese	14088196	+ 9,
Istituzioni pubbliche	2911327	0,0
Università	5596912	-1,0
Istituzioni private non profit	575177	-18,6
Totale	23171612	+4,6%
In % del PIL	1,38%	+0,04

2.3 La scalabilità dei processi produttivi

Il termine scalabile definisce la capacità di un "sistema produttivo di crescere e moltiplicarsi per dimensioni attraverso la replicazione di un modulo base senza richiedere investimenti proporzionali alla crescita del business, quindi la scalabilità richiama le economie di scala[12]. Il limite di crescita è rappresen-

[11] Per il 2018 le previsioni fornite da imprese e istituzioni confermano un ulteriore aumento della spesa in R&S intra-muros (+3,4% sul 2017) di cui: istituzioni pubbliche +5,6%, istituzioni private non profit +4,9% e imprese + 2,9%.

[12] Col termine "scalabile" si intende un business che può aumentare le sue dimensioni, il numero di clienti, il suo volume d'affari ed altro in modo anche esponenziale senza generare costi dall'aumento di risorse superiori alla crescita dei ricavi. La startup, per essere tale, deve essere in grado di sfruttare le economie di scala. Per business model "replicabile" si intende un modello che può essere ripetuto in diversi luoghi e in diversi periodi senza essere rivoluzionato e solo apportando piccole modifiche. Il termine scalabilità che sembra nato e coniato "in ambito startup" non è affatto così nuovo e non è di appannaggio esclusivo delle startup. In effetti la scalabilità è un concetto economico collegato alle "economie di scala" che implica una strategia competitiva di leadership di costo. Le economie di scala, sono da un lato correlate ai rendimenti di scala, e quindi generate da fattori tecnici, statistici e organizzativi, e dall'altro derivano da fattori connessi con il controllo del mercato, come le cosiddette economie monetarie (che al momento tralasciamo). La sensibilità alla scala, cioè l'ampiezza delle economie di scala, varia molto tra settori e attività. Così, ad esempio, sono caratterizzate da forti economie di scala tutte le attività che basano il processo di produzione ed erogazione sulle tecnologie. Per sfruttare le economie di scala al fine dell'ottenimento di un vantaggio competitivo basato sul costo occorre in via preliminare: a) identificare e comprendere

tato dalla disponibilità delle risorse: risorse finanziarie per acquistare fattori produttivi a breve termine e investimenti a lungo termine, lavoro con varie competenze, spazi fisici per sistemare strutture, impianti ed altro, limiti di accesso a conoscenze strategiche e domanda di mercato. Sono scalabili quei processi che possono essere messi in condizione di gestire un maggior volume di produzione aggiungendo nuovi impianti, strutture robotizzate, moduli replicabili per la esecuzione di analisi di laboratorio su larga scala ed analisi dati automatizzate. Attualmente gli stabilimenti biotech includono più prodotti realizzati su piattaforme basati su concetti di design/creazione modulare e strumenti di lavorazione flessibili, tra cui tecnologie mobili e mono-uso. Per analogia il concetto è stato applicato al settore biotech che presenta analogie nel trasferimento tecnologo, nella diffusione delle innovazioni, nell'accesso a canali di vendita. Oggi il concetto è usato per imprese in genere che debbono trasferire e riprodurre una tecnologia in contesti e luoghi geografici diversi. Metodi per aumentare la scalabilità in ambito biotech sono le associazioni temporanee d'impresa societaria, di persone e capitali, altre associazioni informali tipo partnership, collaborazioni in rete, integrazioni finalizzate a realizzare modelli di business ripetibili e scalabili per attrarre investitori in cerca di opportunità di business.

Si illustrano tre tipi di scalabilità.

1) La scalabilità nel contesto delle tecnologie avanzate tipo ICT o biotech in genere viene sviluppata attraverso una rete in grado di gestire in modo flessibile e dinamico l'aumento della domanda con le dimensioni dei processi produttivi. Questo si può attuare con diverse modalità: l'aggiunta di nuove funzionalità al prodotto, lo sviluppo di piattaforme che integrano nuove tecnologie abilitanti, e strategie di business.
2) La scalabilità nel contesto finanziario si riferisce alla acquisizione del controllo o l'estensione del controllo di aziende quotate in borsa, con acquisto e scambio di pacchetti azionari tali da consentire il controllo di gestione dell'azienda stessa e la distribuzione dei profitti. I limiti in questo caso sono rappresentati dai soggetti che posseggono la quota maggioritaria e che potrebbero a loro volta non volerne cedere il controllo.

come agiscono i fattori di scala sulle singole attività dell'impresa; b) adottare la misura della scala che meglio individua questi meccanismi (metriche). Un business scalabile presenta una struttura di costi (generalmente il gros margin o margine industriale) che tende a stabilizzarsi nel breve periodo presentando costi fissi (soprattutto diretti o semidiretti) a volte anche abbastanza alti, ma stabili nel medio e lungo periodo, e costi variabili che spesso variano pochissimo e in alcuni casi sono del tutto insignificanti. Questo significa appunto scalabilità dei costi o meglio economie di scala di produzione. Un esempio numerico: investendo 2 euro realizzo 4 (rapporto 2:1); investendo altri 2 realizzo 6 (rapporto 3:1), le economie di scala hanno permesso di aumentare l'efficienza di produzione da 2 a 3 un incremento del 50%.

3) La scalabilità nel contesto del business significa avere un business model facilmente replicabile che rende possibile aumentare le dimensioni e il giro di affari. Un esempio di scalabilità biologica è la PCR (polimerase chain reaction): con questa biotecnologia si possono riprodurre in grande quantità frammenti di DNA utilizzabili in varie operazioni di ingegneria genetica. Una volta isolato il tratto di DNA desiderato lo si può replicare abbreviando i tempi di realizzazione di un prodotto trasferendo il frammento di DNA replicato in un nuovo organismo. Anche le piattaforme biotech sono esempi di scalabilità: da taluni definite strutture reticolari di natura privata che raggruppano gli attori operanti in un certo settore produttivo intorno ad un progetto comune per lo sviluppo delle tecnologie e dell'innovazione in un dato settore d'interesse. ad esse si possono aggiungere funzioni per realizzare prodotti nuovi.

2.4 La catena del valore

La catena del valore è il modello elaborato da Porter (1985) per spiegare come le innovazioni frutto della ricerca possano essere convertite in valore commerciale secondo una sequenza lineare di nove processi concatenati fra loro di cui cinque primari e quattro di supporto. La crescente complessità della ricerca biotech ed il mutato assetto finanziario ed organizzativo delle imprese impegnate in questo settore hanno indotto a formulare diverse strategie sulla organizzazione delle attività componenti i processi che vanno dalla R&S al business. Nel settore farmaceutico, il più avanzato per l'entità degli interessi coinvolti, l'applicazione delle biotecnologie a microrganismi viventi o a cellule di mammiferi, per la produzione di farmaci è stata realizzata spesso in imprese di piccole dimensioni, esperte nella ricerca e flessibili nell'organizzazione, in grado d'implementare queste tecnologie in stretto collegamento con enti e strutture di ricerca. In ambito biotecnologico solo le imprese più attrezzate sotto il profilo organizzativo, sono in grado di estrarre il maggior valore dalle innovazioni e realizzare buone performance economiche e finanziarie. Ad una buona performance gestionale occorre associate una efficace strategia di business, spesso sviluppata su scala internazionale, con il traino del proprio brand sul quale è stata costruita l'immagine del prodotto.[13] Per converso, mol-

[13] Per mantenere il tasso di sviluppo elevato, soprattutto nel campo farmaceutico occorre: i) render più interattivo il network pubblico-privato per incentivare lo scambio fra ricerca di base e ricerca applicata; ii) focalizzare la ricerca di base su temi specifici, legati a patologie di rilevante interesse, per incidenza o assenza di trattamenti efficaci; iii) finanziare la costituzione di piattaforme tecnologiche condivise, promuovendo la collaborazione con le istituzioni pubbliche che si occupano di ricerca di base; iv) promuovere lo sviluppo della ricerca clinica sui farmaci; v) concedere agevolazioni fiscali alla ricerca condotta in collaborazione tra aziende ed istituzioni pubbliche; vi) aumentare l'efficienza della ricerca clinica con il coordinamento fra sperimentazione "in vivo", "in vitro", "in silicio".

te piccole imprese non hanno la stabilità finanziaria nemmeno per sostenere la lunga pipeline della sperimentazione farmaci oltre la seconda fase dei test clinici (Ernst e Young, 2019)[14].

2.5 Sei elementi caratterizzanti il settore biotech

Qualunque sia lo stato di sviluppo del settore, il contesto scientifico, la collocazione geografica delle imprese, la natura dei rapporti fra privati ed istituzioni o il livello di ricchezza del paese si possono enumerare sei fattori determinanti la dinamica di sviluppo biotech (Van Reenen, 2002):

1) settore basato su innovazioni con intenso apporto della ricerca scientifica interdisciplinare. A differenza del settore manifatturiero, le imprese biotech hanno un'elevata vocazione scientifica e sono caratterizzate da un'intensa attività di R&S necessaria per convertire le innovazioni realizzate in tecnologie innovative di tipo abilitante[15]. In questo processo interagiscono piccole e grandi imprese, le prime maggiormente vocate alla ricerca, focalizzano la loro attività di R&S e sono meno performanti nella realizzazione di strategie di business. Le seconde storicamente hanno svolto un ruolo dominante nelle attività di business e per l'avanzamento scientifico ad hanno stipulato accordi di collaborazione di vario tipo con le piccole DBF quali licenze, joint venture, partnership fino alla piena integrazione verticale (FIPCO, Fully Integrated Pharmaceutical/Biopharmaceutical Company) per sfruttare reciprocamente i vantaggi delle conoscenze complementari;

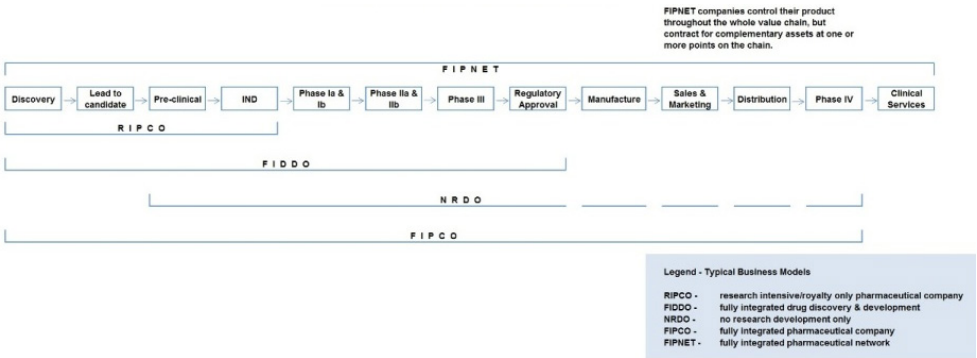


Figura 2.2. Modelli di integrazione di imprese biotech

[14] https://www.eycom.ch/en/Publications/20190509-Life-Sciences-4.0.

[15] rDNA (DNA ricombinante); PCR (Reazione a catena della Polimerasi), HTS (Sequenziamento rapido), NGS (Tecniche di prossima generazione), KET (Tecnologie abilitanti), CRISP (informazioni residue raggruppate secondo brevi ripetizioni palindrome) per sviluppare nuovi prodotti.

2) finanziamento basato in parte con risorse proprie (crowd-funding) e varie forme di finanziamento esterno tramite business angel, venture capital, private equity, IPO. Le possibili fonti di ricavi commerciali e finanziari sono: i) vendita diretta di prodotti; ii) cessione di diritti di uso di tecnologie proprietarie tramite licenze; iii) appropriazione di royalties sui brevetti; iv) incremento del valor capitale delle azioni quotate in borsa; v) emissione di nuove azioni; vi) operazioni di M&A. Le imprese dipendono fortemente dal venture capital e quindi le start up-DBF debbono presentare piani di business convincenti per indurre i finanziatori esterni ad investire nei progetti proposti. I progetti debbono avere un effetto "trazione" elevato per un "funding" dei VC appropriato alle esigenze finanziarie dello sviluppo. Se il business plan è convincente la start up procede al "round seed" proponendosi ad un investitore (un fondo, un family office, una corporate, un venture capitalist o un insieme di questi) in grado di assumersi il rischio della startup[16].

Tabella 2.3. Illustrazione delle fasi di sviluppo della start up nei due stadi con fonti di finanziamento ed attività ed investitori. Fonte: Elaborazione su schema Busnardo "Il finanziamento delle start up"

Stadio	*Fasi di finanziamento*	*Anni*	*Stadio del progetto*	*Attività*	*Investim. Mio $*	*Investitore*	*% di proprietà*
Stadio iniziale	1.a fase: seeding	0-6 (mesi)	Idea/ Brevetto	Sviluppo del prodotto/processo/servizio	0,3-0,6	Business Angel Fondi pubblici	40-60
	2.a fase start up prototype (first round)	1-3	Pre BP - R&S - Prototipo	Non ancora sul mercato	1-5	Business Angel Fondi pubblici	40-60
Stadio maturo	3.a fase: (early mezzanine)	3-6	Sviluppo prodotto	Prime vendite, avvio produzione	5-15	Private equity VC, Fondi sovrani	20-30
	4.a fase: (late mezzanine)	6-9	Non ancora nel mercato (IPO)	Fatturato no profitti BEP	20	Private equity VC, Fondi sovrani	25-35
	5.a fase (bridge loan)	oltre 9	Entrata nel mercato (IPO)	Profitti	20	Private equity VC, Fondi sovrani	25-35

[16] Il periodo medio tra un round Seed e un round Serie A è di 18 mesi, contro i 20 mesi tra un round serie A e un round serie B. Il tempo medio raggiunge il massimo nelle fasi B e C e diminuisce in seguito. Il valore medio del round serie A è > 1 milione, per la serie B è > 5 milioni, mentre in altri paesi le cifre sono maggiori del doppio. investitore nel round di Serie B entrerà con un ticket di 20-30 milioni di dollari nel round. Un fondo di Venture Capital che guida questo tipo di round guarda la startup in modo molto diverso da come guarda un Seed o un Serie A: deve essere convinto che il rischio è contenuto e che ha ancora un grande potenziale di crescita per raggiungere un multiplo di 10 volte o più

I VC effettuano i loro investimenti nelle fasi di sviluppo del progetto, adottano diverse strategie per ogni fase e si riservano l'opzione di cessare la collaborazione quando hanno raggiunto il loro obiettivo di remunerazione del capitale investito. A sua volta la start up, raggiunto un promettente stadio di sviluppo e di redditività, può procedere autonomamente, ed effettuare una collocazione sul mercato azionario con una IPO (Initial Public Offering), per attingere a risorse di capitale più cospicue dall'esterno[17];

3) settore ad elevata concentrazione industriale e struttura dicotomica. Il volume d'affari del mercato farmaceutico globale, altamente maturo e consolidato, è stato stimato in 1.100 miliardi di dollari nel 2016. Le top-10 aziende farmaceutiche in questo mercato nel 2016 controllavano una quota di mercato pari a circa il 40% del totale (Fig. 2.3) e circa il 50% considerando le top-15 sufficiente a garantire forme di oligopolio collusivo. La struttura duale caratterizzata da grandi gruppi diffusi specie nel settore farmaceutico e piccole imprese dedite alla ricerca è una caratteristica diffusa del settore biotech;

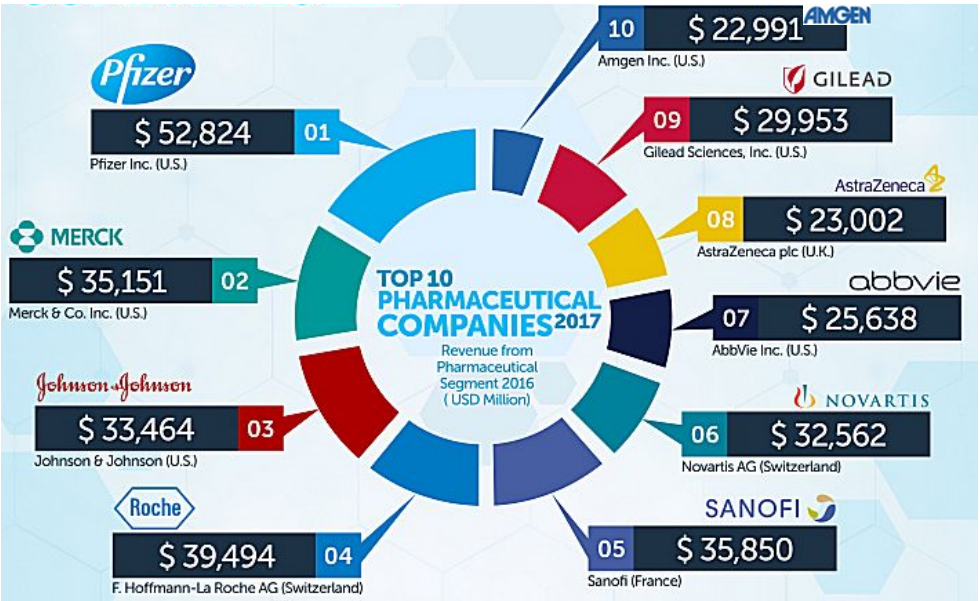


Figura 2.3. I 10 maggiori gruppi farmaceutici mondiali (Anno 2017)

4) nuovi profili imprenditoriali: lo scienziato-imprenditore. Molti imprenditori titolari di una DBF sono scienziati di estrazione universitaria. Il connubio scienziato-impresa è stato esaminato in diverse ricerche che hanno dimo-

[17] Questa operazione è molto importante e verrà discussa con il caso di studio "Gilead".

strato, per gli Stati Uniti, la localizzazione delle start up biotech fortemente influenzata dalla localizzazione di star scientist. Questi ultimi tendono a operare nei centri di ricerca più prestigiosi che svolgono il ruolo di hub; si citano Stanford, San Francisco Bay, San Diego, e al Nord degli USA i cluster di Harvard, Boston, e in Canada, Toronto;

5) aggregazione geografica (geografical clustering). Le attività in ambito biotecnologico tendono a concentrarsi e ad agglomerarsi in determinate aree geografiche, definite clusters da Porter (1990) un concetto evoluto dei distretti marshalliani. Tali clusters sono concentrazioni geografiche di società interconnesse, fornitori specializzati di servizi in settori correlati e associati istituzioni (università, agenzie di normalizzazione e associazioni di categoria) in particolari settori che competono e cooperano sinergicamente per convertire la scienza in business. All'interno del cluster si trovano spesso incubatori che ha il compito di facilitare l'emergere di un'impresa assistendola nello sviluppo iniziale, fornendo le consulenze per la protezione della proprietà intellettuale e supportando il processo di trasferimento tecnologico tramite le piattaforme biologiche e bioinformatiche, creando un legame funzionale tra ricerca accademica ed iniziative imprenditoriali. L'attività di scouting rappresenta uno dei momenti più importanti nello sviluppo di filiera in quanto sono rilevate le competenze professionali presenti, le infrastrutture di ricerca e di calcolo, le attività di ricerca di interesse industriale, il coinvolgimento dei gruppi di ricerca e di trasferimento tecnologico;
6) produzione di brevetti. Il settore biotech produce un numero elevato di brevetti. La durata ventennale dei brevetti farmaceutici protegge i risultati della ricerca ottenuti dopo lunghi studi e molti fallimenti per un periodo di messa a punto del prodotto che dura mediamente oltre dieci anni. Alla fine, il farmaco, di una affermata casa farmaceutica, dispone di un mercato molto vasto per l'immagine del marchio (Bayer, Pfizer, Sanofi, Gilead, ecc.) che predispone favorevolmente medici e pazienti all'acquisto. Pertanto, i farmaci sono innovati prevalentemente nella forma ma con molecola sostanzialmente immutata.

2.6 Sviluppo lineare, evolutivo: effetti di spinte tecnologiche e traino della domanda

Il modello di sviluppo lineare: ricerca di base, ricerca applicata, sviluppo tecnologico, scale up industriale, commercializzazione è in grado di spiegare la conversione della conoscenza in innovazione tecnologica e valorizzazione commerciale dei beni realizzati. Tipicamente la conversione della ricerca in innovazione si svolge lungo i seguenti passaggi: i) accesso a varie fonti che costituiscono la ricerca di base; ii) sviluppo applicativo della ricerca di base e

copertura brevettuale delle scoperte[18]; iii) messa a punto delle tecnologie, proof of concept e realizzazione del prototipo, iv) scaling up industriale; v) valutazione della performance economica nel breve e lungo periodo; vi) elaborazione di strategie di business; questi stadi concorrono alla valorizzazione commerciale della innovazione in presenza di rischi. Questo modello richiede un numero elevato di scambi di informazioni fra soggetti portatori di conoscenze scientifiche ed economiche per la messa a punto del modello innovativo (Fig. 2.4).

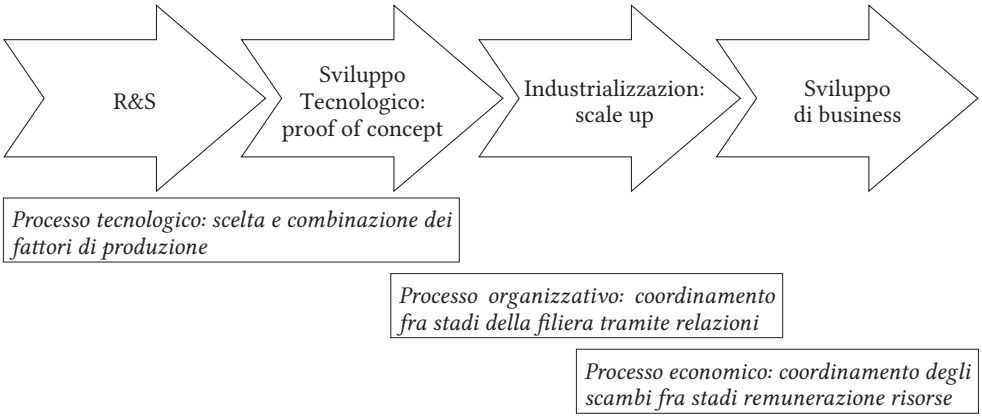


Figura 2.4. Schema della catena del valore e stadi di sviluppo del modello lineare ricerca-tecnologia-mercato

Le università come soggetti istituzionali delegati alla produzione di conoscenza scientifica di base pubblicamente accessibile ed i laboratori di R&S si situano al vertice della filiera, fornendo conoscenze progressivamente elaborate e trasformate negli stadi successivi dalle imprese che contribuiscono con l'aggiunta di competenze, beni e servizi a sviluppare la catena del valore. Lungo questo percorso le conoscenze di base vengono mutuate in applicazioni sempre più focalizzate sulla produzione di beni ad uso commerciale protetti da brevetti attra-

[18] Attraverso Il brevetto, conferito a chi ha realizzato un'invenzione, si concede come compenso un monopolio temporaneo di sfruttamento della invenzione, consistente nel diritto di escludere i terzi dall'usarla e trarne indebito profitto nel territorio dello Stato concedente, entro i limiti legislativi previsti. Scoperta ed invenzione non sono sinonimi: Trovare che un certo virus si lega ad uno specifico recettore può essere considerato una scoperta, ma la sua applicazione consiste nell' impedire al virus di legarsi al recettore e ciò costituisce un'invenzione suscettibile di brevetto. È brevettabile tutto ciò che trova una realizzazione concreta (la cosiddetta "materialità delle invenzioni") in contrapposizione alle attività di ricerca di base che sono di tipo intellettuale. Requisiti della brevettabilità sono: i) novità ed originalità della scoperta; ii) industrializzazione e scalabilità del processo; iii) liceità; v) durata di norma concessa per 20 anni. Tipi di invenzione: i) invenzione di prodotto: "cosa produrre e perché" (un dispositivo, una molecola) realizzato con procedimenti tecnologici noti oppure nuovi; ii) di procedimento (o processo): "come produrre qualcosa" l'invenzione ha per oggetto il processo per la fabbricazione di un prodotto nuovo oppure già noto; iii) di impiego (o nuovo uso): "la brevettabilità di una sostanza o di una composizione di sostanze già compresa nello stato della tecnica, purché in funzione di una nuova utilizzazione.

verso specifiche tecnologie. Mutano altresì le motivazioni dei soggetti coinvolti. Nella ricerca "pura" lo scopo prevalente consiste nello sviluppo della conoscenza di pubblico dominio senza finalità speculative; per questo obiettivo essa viene in gran parte finanziata da risorse pubbliche. Nella fase successiva di ricerca applicata s'individua un obiettivo più preciso che si concretizzerà nella realizzazione di un prototipo o un lead (pre-farmaco). Le conoscenze scientifiche e tecnologiche vengono secretate, protette da brevetti, non codificate. Il passaggio dalla ricerca di base ed applicata si è evoluto per il potenziale valore economico della ricerca. Anche l'approccio della istituzione universitaria è sempre più pragmaticamente orientato a creare valore economico dalla ricerca, brevettando i risultati della ricerca che fanno parte del curriculum del ricercatore e a concedere licenze sui propri brevetti ad imprese che sviluppano le parti più applicate del progetto oltre il prototipo. È mutato anche il ruolo della industria che tende ad investire risorse crescenti in ricerca di base essendo il modo per comprendere a fondo la natura dei processi innovativi della ricerca accademica (absorptive capacity/capacità di assorbimento, Cohen-Levinthal, 1989). Un'indagine condotta su oltre 200 imprese nel settore delle scienze biologiche (life sciences) basata sul settore farmaceutico il più innovativo per R&S ed economicamente il più vantaggioso, suggerisce che almeno il 90% delle imprese si avvale della consulenza dell'università, circa il 60% finanzia direttamente progetti di ricerca delle università ed oltre un terzo offre ai ricercatori in formazione borse di studio per PhD per progetti compartecipati[19]. Con questi crescenti feedback il "modello lineare" di innovazione è stato messo in discussione poiché questo modello di percorso non rispecchia il tracciato, è ricco di interazioni e riaggiustamenti imposti dalla imprevedibilità delle scoperte biotech. Le sperimentazioni in vivo, in vitro in silicio, osservazioni sempre più accurate su campioni allargati e capacità di elaborazione dati che superano i peta byte forniscono spunti rilevanti all'avanzamento della ricerca teorica. Peraltro, anche la distinzione fra ricerca di base ed applicata appare inadeguata a spiegare esaustivamente il percorso della innovazione dati i continui travasi di conoscenza fra questi due ambiti.

2.7 Innovazione biotech ed applicazioni

Lo sviluppo nella comprensione delle basi molecolari della biologia è stato il punto di partenza per accelerare il processo di conversione delle conoscenze teoriche sul DNA da pura speculazione scientifica a tecnologie derivate basate sull'rDNA utilizzate da imprese biotech. La programmazione biomolecolare

[19] L'ammontare ottimale di spesa per la ricerca di base di un'impresa può essere rappresentato dalla seguente equazione: RB = f [C, R(A)]; RB = spesa per la ricerca di base; C = costo unitario della ricerca; R = rendimento atteso (utilità) che include il rischio; A = grado di appropriazione delle scoperte. Si assume: $f'(C) < 0$, $f'(R) > 0$ e $R'(A) > 0$.

consiste nel ricombinare tratti genici di diversi soggetti anche geneticamente lontani ed ha reso possibile utilizzare l'rDNA come software biomolecolare per applicazioni sempre più pervasive[20]. Ulteriori sviluppi sono possibili con la Crispr (CAS9) tecnica che permette di ritagliare una sequenza in un punto desiderato e inserire un altro tratto geneticamente attivo e creare nuove funzioni. Venter ha creato un cromosoma artificiale alla stregua di un costrutto bio-informatico che trapiantato in un organismo ospite ha dimostrato di funzionare perfettamente sostituendo le funzioni originarie con quelle sviluppate dalla nuova sequenza[21].

Sono state sperimentate modifiche genetiche sul feto umano, e su adulti per intervenire sul codice genetico e correggere sequenze errate di geni causa di patologie come la predisposizione del cancro della mammella, il morbo di Huntington (H's chorea), l'anemia falciforme, la fibrosi cistica, la immunodeficienza, la emofilia ed altre patologie. Un aspetto del PT-Biotech che può influenzare i meccanismi economici di fissazione dei prezzi e di distribuzione del valore creato con l'innovazione, è la concentrazione delle risorse strategiche e l'estensione dei diritti di proprietà intellettuale con brevetti in grandi gruppi Biotech e farmaceu-

[20] Tre esempi emblematici: i) il gene responsabile dell'emissione della luce nelle lucciole è stato isolato e trasferito in una pianta di tabacco che è diventata a sua volta luminosa; ii) sono state prelevate cellule embrionali di pecore e capre due specie diverse e sono state mixate creando un soggetto del tutto nuovo la "geep" (da goat, capra e sheep, pecora), con testa di capra e corpo di pecora; iii) la clonazione ha dimostrato la possibilità di ottenere individui senza uso di cellule progenitrici (gameti) anche negli individui superiori (i.e la pecora Dolly clonata al Rooslin Institute di Dublino con cellule somatiche)

[21] Il 31 maggio 2007 viene depositato da C. Venter presso l'US patent&trademark Office il brevetto numero 20070122826, definito "Minimal bacterial genome" Questo brevetto si riferisce ad un organismo di 381 geni, ottenuto costruendo un cromosoma sintetico, usando sostanze chimiche di laboratorio. Questo microorganismo è stato ribattezzato "Syntia" di J. Craig Venter, lo scienziato che guidò il progetto concorrente al HGP progetto Genoma umano. Si è partiti dal *Mycoplasma genitalium* che contiene 482 geni (ed è quindi il più piccolo genoma presente in natura), sono stati rimossi sistematicamente alcuni geni, fino ad arrivare al numero di geni minimo per garantire alla cellula la possibilità di vivere e riprodursi in laboratorio. Nel 2010 Craig Venter et al. hanno pubblicato un articolo su Science in cui annunciano di avere costruito in laboratorio la prima cellula artificiale, controllata da un DNA sintetico e in grado di dividersi e moltiplicarsi proprio come qualsiasi altra cellula vivente. È stato reso noto di recente un esperimento che costituirebbe la prima "macchina vivente" al mondo creata utilizzando le cellule di rana ed intelligenza artificiale. Gli scienziati hanno usato algoritmi informatici per "evolvere" un organismo fatto al 100% di DNA di rana, prendendo le cellule staminali da embrioni di rana *Xenopus laevis* e reimpiantandole in nuovi organismi che sono stati riprogrammati da algoritmi di computer per riprogrammare queste cellule a funzioni dedicate. Questi nuovi organismi mobili possono muoversi in modo indipendente e collettivo, possono auto-guarire le ferite, sopravvivere per settimane e potrebbero potenzialmente essere utilizzati per trasportare farmaci all'interno del corpo di un paziente. Non sono né robot tradizionali né una specie animale conosciuta", secondo il co-autore dell'esperimento Joshua Bongard e Sam Kriegman, informatici ed esperti di robotica presso l'Università del Vermont. "È una nuova classe di artefatto: un organismo vivente riprogrammato da un algoritmo definito xenobot ed agiscono in grado di effettuare nuove funzioni determinate dalla programmazione genetica. I bot con le migliori prestazioni "si riprodurrebbero" all'interno dell'algoritmo.

tici nei settori medicale, chimico-farmaceutico ed agricolo, le cui disponibilità finanziarie accrescono la loro capacità di penetrazione e di controllo sui mercati a sviluppo più promettente. Il controllo delle risorse finanziarie investite per creare innovazioni in funzione delle aspettative di clienti ed investitori è un altro aspetto da considerare. Infine si debbono considerare le ricadute ambientali di organismi biologici geneticamente modificati e la loro resistenza a trattamenti contenitivi o le modifiche per ingestione nella catena alimentare. (estrogeni, antibiotici nell'alimentazione, modifiche genetiche di animali e vegetali, batteri e virus). L'analisi economica inizia con una necessaria premessa circa la natura del progresso tecnico delle biotecnologie; questa premessa è fondamentale per comprendere gli adattamenti produttivi e competitivi e le caratteristiche organizzative delle imprese che operano in questo contesto produttivo. il comparto biotech è caratterizzato dalla quasi totale assenza di realtà imprenditoriali "autosufficienti" dal punto di vista della produzione e della innovazione, della dipendenza da finanziamenti pubblici o privati da parte di detentori di capitali che impongono oneri finanziari e gestionali a copertura del rischio d'impresa. Il concetto di autosufficienza non è neanche più attuale per l'industria 4.0 ma è ancor meno vero in questo contesto dove il business model biotech per la creazione di valore si basa su una articolata catena del valore con attività di ricerca e sviluppo fondate su partnership con istituti di ricerca. Pertanto la creazione di nuova conoscenza passa attraverso processi di esplorazione in rete, i cosiddetti "network di esplorazione"; dall'altro, l'uso della conoscenza in attività commerciali tramite partnership, alleanze collaborative, produttive e commerciali (Onetti e Zucchella, 2008).

2.8 Natura multi-disciplinare della innovazione biotech e rapidità di adozione

L'innovazione in questo settore assume delle caratteristiche peculiari diversa da qualunque altro settore manifatturiero. Negli ultimi decenni l'Area delle Scienze della Vita è stata caratterizzata da un accumulo di conoscenze multidisciplinari incorporate nelle tecnologie abilitanti. Questa evoluzione riguarda in particolare: 1) la crescita di conoscenze fondamentali, che tenuto conto delle specificità tra gli ambiti vegetale ed animale, con la enunciazione delle leggi fondamentali della biologia molecolare, cellulare e subcellulare comuni a tutti gli esseri viventi; 2) il progressivo ridursi della distanza fra i tre settori scientifici (biologia, medicina, risorse naturali) con frequenti intersezioni fra un settore e l'altro; 3) il ruolo crescente delle tecnologie complesse, sviluppate nel settore dell'ingegneria dei materiali e dei processi ICT (specie bioinformatica e telematica)[22] applicate alle Scienze della Vita.

[22] Il biologo computazionale Sergei Maslov del Brookhaven National Laboratory, esaminando le analogie fra sequenze di DNA in organismi biologici e sequenze informatiche di sistemi operativi sui computer Linux ha individuato strette similitudini fra gli algoritmi genetici ed informatici che determinano il funzionamento del sistema ed il suo adattamento al variare dei parametri ambientali.

In particolare, lo studio dei meccanismi fini della catalisi enzimatica, lo studio delle interazioni funzionali tra proteine ed acidi nucleici, tra proteine e strutture membranacee, lo studio fine delle interazioni che determinano la trasduzione dei segnali biologici, ed altro rappresentano diverse traiettorie tecnologiche in rapida crescita. Da questi presupposti l'analisi economica e in particolare l'economia industriale si sforza di offrire paradigmi esplicativi dei comportamenti dei soggetti impegnati in queste attività, delle strategie adottate secondo modelli organizzativi delle imprese biotech, delle ricadute delle innovazioni. In ambito economico si usa il concetto di ottimizzazione di una funzione obiettivo i cui target economici sono rappresentati dai ricavi, costi, profitti e le cui ricadute sono il vantaggio concorrenziale che permette l'adozione di condotte oligopolistiche.

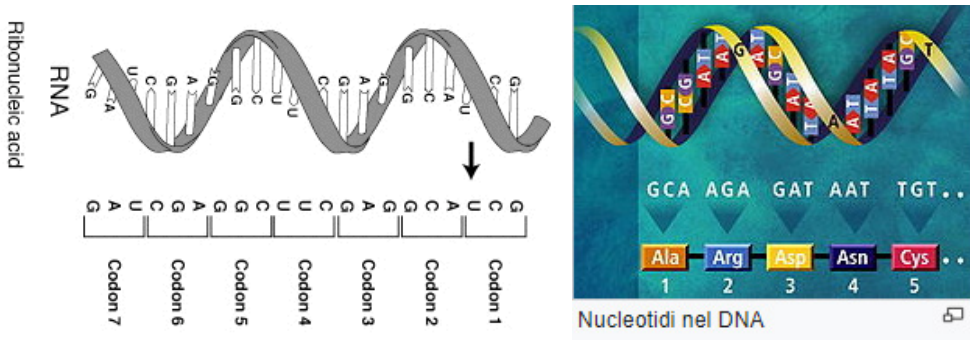


Figura 2.5. Software DNA con triplette di nucleotidi (codoni) e sequenze specifiche codificanti gli amminoacidi

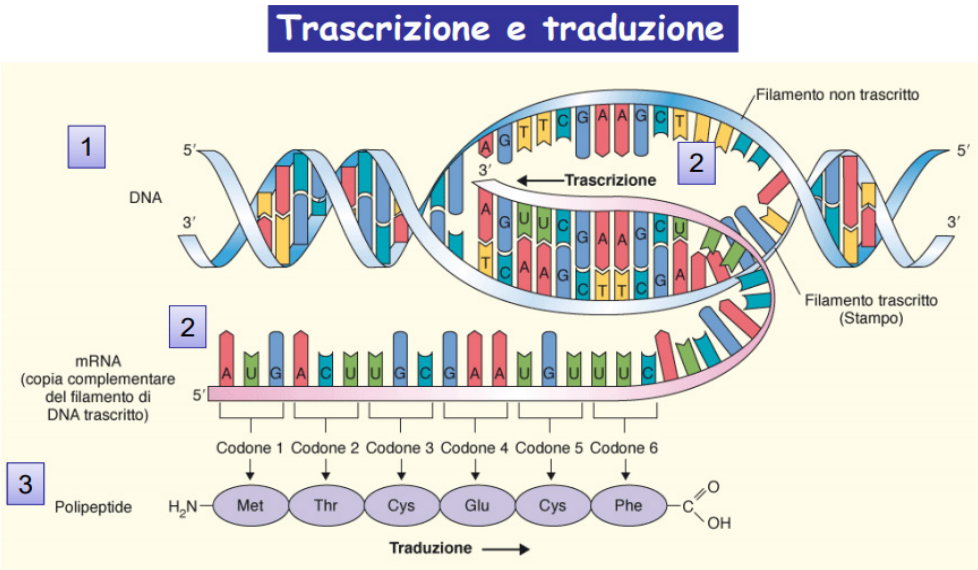


Figura 2.6. Processi di trascrizione e traduzione nella codifica della sintesi proteica. Fonte: Le Scienze

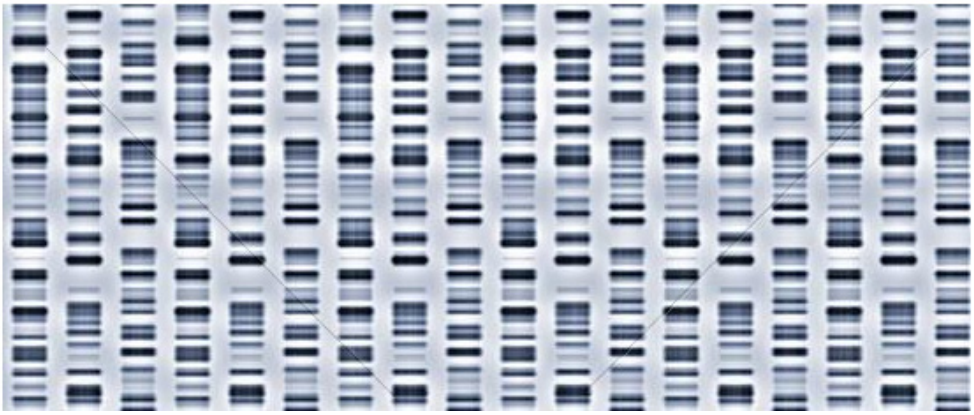


Figura 2.7. Sequenze di DNA secondo una rappresentazione al microscopio elettronico. Fonte: Le Scienze

2.9 Prodotti realizzati con le biotecnologie

Un grandissimo numero di prodotti/processi è stato realizzato riprogrammando il codice genetico dei batteri utilizzati come fabbriche biologiche per riciclo di rifiuti quali il siero della industria casearia utilizzato per produrre bioplastiche, bonifiche di acque e terreni da sostanze inquinanti, produzione di vaccini ed ormoni; alghe in grado di assorbire anidride carbonica come spugne. Cellule staminali: il differenziamento da cellula staminale totipotente a cellula completamente differenziata richiede molti stadi di sviluppo: attraverso questo percorso la cellula può differenziarsi in cellula del sangue e specializzarsi in un globulo bianco (leucocita) o in un globulo rosso (eritrocita) con compiti differenziati o in componente di tessuto o di organo. La complessità della innovazione biotech risultante dal mix di diverse discipline e tecnologie e la sua protezione da imitazioni richiedono investimenti cospicui per attivare il trasferimento tecnologico su piattaforme dedicate e la creazione di uffici a tutela dei brevetti, licenze, contratti di ricerca. In Italia è particolarmente sentita la necessità di attrezzature diagnostiche per lo sviluppo di farmaci innovativi, da impiegare in terapie geniche, sviluppo di biosensori in campo agroalimentare e ambientale. Per le imprese NBF, sono due le ragioni principali che rendono conveniente la formazione di partnership: la possibilità di accesso ai finanziamenti per assorbire gli elevati costi di investimento e sviluppo delle funzionalità down stream del manifatturiero. La pipeline farmaco è un modello esemplare per illustrare l'entità dei costi e la necessità di finanziamento inerenti il passaggio da ricerca a commercializzazione del nuovo farmaco. I costi complessivi per investimenti: ricerca, sviluppo, sperimentazione, regolazione si aggirano sul miliardo di euro mediamente spalmati su dieci anni fra sperimentazione e verifica degli effetti

su pazienti ripartiti nei vari stadi della pipeline. In USA circa 50-100 milioni di $ sono investiti nella costituzione della start up[23]. Segue la fase di ricerca in cui sono investiti 300 milioni di $ per finanziare il lavoro multidisciplinare di ricerca di biologi, chimici e farmacologi rivolti ad identificare il potenziale bersaglio biologico o farmacologico (target rappresentati da microrganismi tipo virus, batteri o proteine difettose, legami molecolari alterato ed altro) che sono gli agenti responsabili della malattia o dell'alterazione del meccanismo biologico su cui intervenire. Occorrono altri 300-400 milioni di $ per la ricerca dei lead, le nuove molecole attive sui bersagli biologici in grado quindi di esercitare l'effetto terapeutico atteso. L'identificazione della efficacia di queste nuove molecole è realizzata prima mediante diversi saggi biologici in vitro (per es., su proteine isolate o su linee cellulari) e poi mediante saggi biologici in vivo, su modelli animali e umani. Altri 70-100 milioni di $ sono spesi per la produzione dei farmaci; 50 milioni di $ per spese di approvazione e brevetto; 50 milioni di $ per spese di mercato per un totale di 1 miliardo di dollari distribuiti su almeno dieci anni prima di poter immettere il prodotto sul mercato ed iniziare a realizzare profitti.

2.10 Modello evolutivo

Il modello evolutivo è basato sulle seguenti assunzioni:

1) l'innovazione è un processo di accumulo di conoscenze;
2) l'innovazione deriva dagli sviluppi applicativi della conoscenza derivata dalla scienza e genera cambiamenti di natura tecnologica, organizzativa, di mercato;
3) il progresso tecnologico genera interdipendenze, complessità e rischi ma facilita anche l'acquisizione di nuove capacità e competenze;
4) il processo biotecnologico impone interdipendenze fra diversi settori, pertanto è definibile un processo co-evolutivo basato su elementi stocastici e strutture condizionali di inferenza sui sistemi di produzione.

[23] In Italia Genenta Science è una società biotecnologica pioniera nello sviluppo di terapie con cellule staminali ematopoietiche per il cancro (Temferon™), lo scorso settembre ha realizzato il suo terzo round, pari a 13,2 milioni di euro, che proprio a novembre è stato esteso fino alla cifra di 15,1 milioni di euro. Startup italo-americana con sedi a Genova e Boston, ha chiuso un round di serie A da 9,9 milioni di euro con il corporate venture capital di Stanley Black & Decker, la partecipazione di Samsung Ventures e dei precedenti investitori BioAdvance, Hikma Ventures (la divisione corporate venture capital di Hikma Pharmaceuticals), Hackensack Meridien Health System's Innovation Center Fund e Civilization Ventures. La società ha sviluppato una piattaforma tecnologica per fornire cure a domicilio, che utilizza tecnologie vocali e un robot: attualmente è in grado di ricordare i farmaci prescritti dal medico, aiuta a organizzare un'alimentazione salutare e risponde alle domande dei pazienti, grazie al suo sistema di riconoscimento vocale e facciale Biovalley Investments Partner e una PMI Innovativa e Holding Industriale focalizzata negli investimenti in società attive nel settore BioHighTech situate a Trieste. Nel 2019 i ricavi aggregati delle partecipate si aggirano su 11 milioni di euro, +20% su base annua.

Il modello co-evolutivo degli anni '80 più diffuso è stato applicato nella ricerca di nuovi farmaci basato sulle nuove conoscenze della biochimica molecolare e della farmacologia alle quali si sono aggiunte le scoperte dell'ingegneria genetica e della bioinformatica. Inizialmente basato sulla ricerca casuale di nuove molecole utilizzando metodi di chimica combinatoria sviluppata in laboratori tradizionali e successivamente, con lo sviluppo delle tecniche HTS e NGS è stato possibile aumentare le probabilità di successo della ricerca casuale aumentando esponenzialmente il successo degli esperimenti sulla ricerca di lead attivi. Una volta individuata una molecola efficace verso uno specifico target, lo sviluppo clinico successivo basato su somministrazioni a cavie e pazienti comporta ancora rischi per le scarse conoscenze dei tempi e dei costi di R&S. Quindi è necessario approfondire i meccanismi biologici, fisiologici e ritornare alla ricerca di base. Questo schema è stato cambiato dalla introduzione della biologia molecolare. Quattro fattori sono cruciali nell'evoluzione delle imprese biotech e nella fattispecie delle imprese farmaceutiche:

1) l'analisi della competitività del prodotto è basato sulla produttività dei fattori, sulle economie di scala e su simulazioni di analisi costi-benefici[24] (vedi Cap. 6);
2) la domanda ha un forte effetto sui processi di concentrazione delle imprese in quanto l'utilità percepita viene potenziata dalla evoluzione del contesto sociale (reddito, istruzione, benessere);
3) i bisogni connessi con la salute si evolvono con l'invecchiamento e superano la gerarchia di altri bisogni (fisiologici, sicurezza, appartenenza, stima autorealizzazione);
4) condizioni di opportunità: una forte protezione brevettuale tende a ridurre la diversificazione.

La biologia molecolare, per rispondere a domande del tipo: "come opera l'interferone?" ha dovuto ribaltare lo schema lineare esplorando prima il funzionamento della molecola e poi ritornando agli aspetti teorici per scoprire i principi per cui una parte del DNA ricombinante funzioni come regolatore dei processi biologici. Le possibilità di sperimentazione empirica su larga scala e la disponibilità di dati hanno mutato il processo inferenziale basato su dati empirici per conoscere il meccanismo di funzionamento di un dato processo biologico. La vasta casistica disponibile in USA ha messo in luce un gran numero di imperfezioni sistemiche che interessano tutti gli stadi del ciclo della innovazione. La

[24] La produzione di innovazione è rappresentata da una funzione di produzione Cobb-Douglas opportunamente modificata in cui sono inserite le esternalità di cui godrebbero tutti i ricercatori che lavorano in una stessa area di ricerca ma per imprese diverse. I ricercatori nell'area della cardiologia costruiscono il loro percorso sulla letteratura esistente in quella specifica area, riducendo così la distanza fra i ricercatori. Nel modello si tiene anche conto del fatto che le opportunità di nuove tecnologie che possono influenzare il settore farmaceutico provengono anche da altre fonti, come è stato suggerito da Nelson et al. (1997), non solo quindi dalla conoscenza scientifica.

maggior parte di esse però sono imputabili alla fase finale e dipendono dalla efficacia delle strategie di business nella commercializzazione dei prodotti. Un elemento d'interesse del settore biotech è la discontinuità della traiettoria di sviluppo industriale che non segue un trend lineare e continuo ma si sviluppa per discontinuità e salti a causa della dinamica e delle caratteristiche dello sviluppo biotech. Dalla accumulazione di conoscenze attraverso scambi inter-organizzativi, alleanze strategiche di R&S sviluppate in reti, si realizzano le innovazioni che danno vita a nuovi prodotti. Il brevetto rappresenta lo strumento legale per tutelare i diritti di proprietà dell'invenzione che sono incentivi alle attività di ricerca ed al loro finanziamento.

Fra i più importanti cambiamenti organizzativi si riportano:

- processi di integrazione verticale fra imprese specializzate nelle attività biotech;
- collaborazioni formali ed informali di breve e lungo periodo atte a sviluppare attività integrate;
- accordi fra imprese con cessioni di licenze, partnership, scambi di conoscenza e collaborazioni;
- operazioni di fusione e acquisizione per acquisire il controllo di brevetti e licenze d'uso.

L'approccio "technology push", enfatizza il ruolo della scienza nello sviluppare tecnologie per creare prodotti nuovi in grado di soddisfare la domanda latente di nuovi consumatori. Le istituzioni di ricerca produttrici di conoscenza scientifica di base ed i laboratori di R&S si situano al vertice del processo, fornendo conoscenze che vengono elaborate e trasformate nelle fasi successive del modello lineare. Nel corso di questo processo muta la natura della conoscenza (da scienza a tecnologia, da pubblica a privata) e mutano le motivazioni degli agenti coinvolti (dalla ricerca "disinteressata" per la diffusione di conoscenza come bene pubblico alla ricerca applicata protetta da brevetti per creare innovazioni generatrici di profitto). Il technology push rappresenta la strategia derivata dalla combinazione delle nuove tecnologie della biologia sintetica in particolare l'rDNA per sviluppare nuovi prodotti per il mercato. Questa combinazione rappresenta la piattaforma biotech che sviluppa un ampio range di applicazioni utili[25].

Di seguito si riportano alcuni indicatori utili per misurare il tasso d'innovazione dell'industria biotech:

[25] Un esempio è la piattaforma Bioservice dell'ENEA sviluppata su 3 tipi di applicazioni: CITOFLOW raggruppa le tecniche di indagine sulle malattie genetiche; CUORESANO elabora diete personalizzate per la prevenzione di fattori di rischio come la colesterolemia; MICROMAKERS si occupa di sistemi diagnostici per il riconoscimento precoce e il trattamento mirato di infezioni ospedaliere. Le potenzialità di nuove combinazioni sono tanto maggiori quanto più elevato è il numero delle tecnologie esistenti.

1) tasso di crescita della produttività misurato da vari indicatori fra cui il tasso di crescita annuo del fatturato o del valore aggiunto totale e per addetto, il rapporto fra investimenti e prodotto, ed altri;
2) il rapporto tra spese di ricerca sviluppo e PIL (prodotto interno lordo);
3) il rapporto fra investimenti in R&S e numero di brevetti depositati;
4) il numero di laureati in materie tecnico-scientifiche e nello specifico in biotecnologie;
5) il numero di pubblicazioni scientifiche prodotte;
6) il rapporto fra Fatturato industria Biotech e altre industrie;
7) il contributo dell'industria biotech a variabili macroeconomiche come PIL, occupazione;
8) il modello di sviluppo industriale "Demand Pull".

L'approccio "Demand Pull" (customer need driven, traino della domanda) a differenza del technology push enfatizza la domanda come fattore di traino delle innovazioni principalmente di prodotto. L'attenzione verso il consumatore si giustifica con la grande quantità di bisogni (espressi ed inconsci o latenti che crescono col reddito e l'istruzione ed il benessere. Il cliente ha un grande impatto nell'indirizzare lo sviluppo tecnologico del prodotto. Quindi imprese (offerta) e consumatori (domanda) non sono due entità separate nel mercato ma s'influenzano reciprocamente. Dosi (2010), sostiene che la domanda gioca certamente un ruolo importante nell'innovazione, ma sono le opportunità tecnologiche sfruttate ed i paradigmi tecnologici che sviluppano la direzione delle diverse innovazioni che stimolano i desideri del consumatore. Ne deriva che tech push o demand pull possono essere intese come parti di un modello circolare secondo il quale le varie innovazioni (radicali o incrementali, di processo, di prodotto, organizzative, di design, di marca) sostenute da appropriate strategie di marketing giungono al consumatore ed esercitano stimoli di acquisto. Nella Fig. 2.8 viene riportato lo schema interattivo di tech push-demand pull in cui le due forze interagiscono indirizzando lo sviluppo progettuale del prodotto verso sbocchi di mercato profittevoli. Nella direzione causale creazione di un prodotto stimolo del consumatore, lo stato della tecnologia permette di realizzare il prodotto le cui caratteristiche soddisfano il consumatore inducendolo all'acquisto. La completa soddisfazione del consumatore richiede diversi esperimenti e soluzioni basati sulla tolleranza del prodotto sul tipo di somministrazione, sulla forma e design.

Quindi una "spinta tecnologica" descrive una situazione in cui l'innovazione fornita dalla tecnologia o come accade più frequentemente nel biotech, da una combinazione di tecnologie su una piattaforma è in grado di accelerare la penetrazione nel mercato di nuove applicazioni, nuovi prodotti/servizi. Il processo tecnologico è facilitato da un modello organizzativo con intenso scambio di conoscenze in rete che mette in atto un processo di aggregazione sinergica di

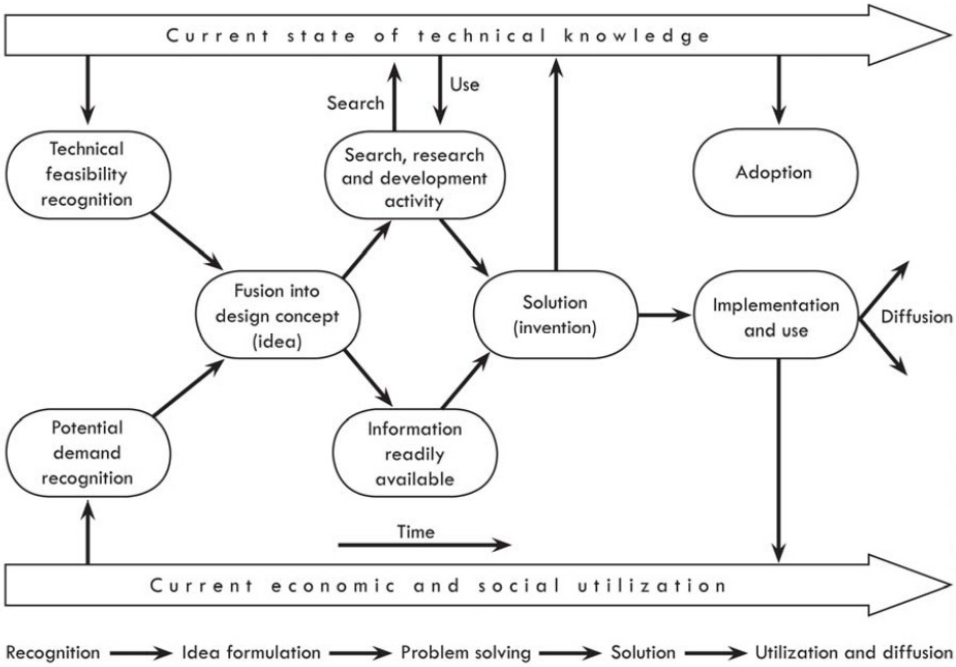


Figura 2.8. Modello interattivo spinta tecnologica-traino domanda secondo un modello di sviluppo lineare

conoscenze che accelera il processo di organizzazione delle idee degli strumenti e delle persone verso una direzione condivisa del progetto innovativo. La spinta può essere rappresentata dalle caratteristiche nuove del prodotto/processo o dalla riduzione dei costi che consegue alla adozione di una tecnologia più performante. Con il "demand pull" la spinta alla innovazione di prodotto o di processo deriva dai bisogni latenti o nuovi bisogni dei clienti che vengono soddisfatti dal prodotto/processo/terapia L'identificazione di questi bisogni avviene da parte dell'industria con tecniche di indagine di mercato e metodi sofisticati di monitoraggio psico-funzionali secondo metodologie di analisi fra cui si cita l'analisi "mezzi e fini". Esempi di inefficienze lungo la catena sono ravvisabili nella mancanza di esperienza degli uffici di trasferimento della tecnologia, regolamenti inappropriati di protezione della proprietà intellettuale, modalità di gestione della proprietà intellettuale tra il ricercatore e il manager della ricerca, insufficienti politiche di valorizzazione e di sfruttamento delle scoperte da parte degli organismi pubblici di ricerca, inadeguati collegamenti fra pubblico e privato, inefficace presentazione della idea progettuale, carenza di capitale di rischio.

Riprendendo alcuni concetti della catena del valore si possono elencare gli elementi cruciali che determinano i cambiamenti innovativi del settore:

1) Natura delle decisioni. L'avvio di un processo biotech innovativo basato sulla previsione del valore economico atteso dipende da: i) collocamento sul mercato dei prodotti (valore di mercato); ii) valore futuro dell'azienda (valore delle risorse e dello stock azionario); iii) valore della licenza o del brevetto; iv) valore delle operazioni di M&A. Nel laboratorio dove viene sviluppata l'idea di processo le decisioni di procedere lungo i vari stadi della catena del valore sono basate su una previsione abbastanza realistica del potenziale sviluppo commerciale del prodotto biotech. Ma non sempre questa previsione, che richiede un'elevata professionalità, competenze manageriali e finanziarie, può essere compiuta dallo scienziato la cui competenza è prevalentemente sugli aspetti scientifici. Come dimostra la Genetech, sono il finanziatore e l'imprenditore manager i due soggetti chiave del successo della strategia di creazione del valore dell'invenzione.
2) Prezzi e proposte di valore debbono essere costruite attorno ad un valore economico quantificabile in funzione della solidità scientifica e finanziaria del progetto. Mentre le ricadute economiche "dirette" di un'attività di ricerca in ambito biotech sono verosimilmente di tipo commerciale, quelle indirette tipo esternalità, altrettanto significative, concernenti la salute, la qualità di vita, la conservazione delle risorse, l'impatto ambientale, la biodiversità sono più difficilmente quantificabili in termini economici. Le attività di ricerca biotech sono in genere caratterizzate da una crescita intelligente, inclusiva e sostenibile, tramite l'uso di un patrimonio di competenze scientifiche e tecniche altamente qualificate, che favoriscono processi virtuosi di crescita, collaborazioni ad alto valore aggiunto, attrazione di investimenti privati per la creazione di un ambiente favorevole alla incubazione di nuove imprese.
3) Le modalità di pagamento dei clienti e l'accesso al mercato dovrebbero essere considerati due driver d'importanza strategica su cui basare le probabilità di sopravvivenza di un progetto. Spesso, le imprese biotech definiscono i loro obiettivi strategici secondo il numero dei clienti, la loro solvibilità finanziaria, la disponibilità a pagare ed altre variabili che concorrono a individuare il più probabile prezzo di vendita. Trascurano però di approfondire le potenzialità della tecnologia in termini di contenuti innovativi e capacità di soddisfare i bisogni inesplorati dei clienti, che sono i principali driver di creazione del valore aggiunto. Per molte organizzazioni le strategie di sviluppo dei prodotti prevalgono sulle strategie di mercato (marketing mix) mentre in realtà l'una è legata all'altra nella realizzazione del risultato ottimale di mercato[26].

[26] Il termine marketing mix, nella sua accezione più ampia, indica l'insieme degli strumenti mediante i quali l'impresa pianifica i propri obiettivi di mercato. Più nello specifico, seguendo l'interpretazione prevalente in dottrina, può essere inteso come la combinazione delle variabili controllabili di marketing che un'impresa decide di utilizzare per influenzare il comportamento degli acquirenti potenziali nell'ambito del mercato obiettivo. Secondo il classico modello delle 4P, ideato da McCarthy, sono

4) Fornitura di servizi di assistenza di utilità collettiva. Novo Nordisk, nello sviluppo di ricerche per contenere gli effetti negativi del diabete, ha lanciato un'iniziativa globale denominata DAWN, in collaborazione con la Federazione internazionale del diabete, per fornire un "supporto psicosociale" ai pazienti. Attraverso un programma diffuso in 66 paesi, basato sulla formazione per il personale medico, servizi di screening della glicemia, supporti alle organizzazioni di pazienti diabetici e attrezzature per le cliniche del diabete.
5) Piattaforme tecnologiche: servono ad accelerare i processi produttivi da realizzare secondo tecnologie congiunte usando nozioni provenienti da vari ambiti scientifici (chimica combinatoria, informatica, bio-informatica, tecniche di strumentazione, genomica, proteomica ed altro). Le piattaforme tecnologiche sono lo strumento gestito da una organizzazione in grado d'interfacciarsi con diverse tipologie di soggetti per coniugare conoscenze scientifiche, apparati produttivi, strumenti di analisi e controlli di routine al fine di raggiungere risultati innovativi facilmente convertibili in business. Pertanto, le risorse incorporate nelle piattaforme sottolineano la crescente importanza delle reti di innovazione.

2.11 Innovazioni bioinformatiche

Le innovazioni già in essere influenzeranno le strategie imprenditoriali, l'industria dei servizi, la pubblica amministrazione, applicando alle attività dell'impresa biotech i concetti di cloud computing, analytics, mobilità e comunicazione social nelle loro evoluzioni più recenti verso forme più avanzate di intelligenza artificiale (IA). Il progresso biotecnologico attuale è focalizzato su due sviluppi: i) il ruolo delle infrastrutture iper-convergenti che in questo momento rappresentano uno dei comparti maggiormente in evoluzione dell'automazione del data center e dello sviluppo applicativo; ii) il ruolo crescente dell'intelligenza artificiale e del machine learning nell'approccio all'analisi dei dati, all'erogazione dei servizi e alla sicurezza.

Questi sviluppi vengono sempre più utilizzati per assecondare il processo di adeguamento aziendale ai paradigmi del digital business, del digital connection che hanno creato nuove modalità di lavoro in co-working o telelavoro, con ide-

quattro le leve fondamentali del marketing mix sulle quali si deve decidere per impostare la strategia di mercato relativa a un particolare prodotto: prodotto (profilo del prodotto), prezzo (determinazione ottimale del prezzo), distribuzione (scelta appropriata dei canali di mercato) e comunicazione commerciale (strategie di promozione, pubblicità). È compito tanto del marketing strategico quanto del marketing operativo combinare le variabili del marketing mix nella maniera più efficace ed efficiente possibile nell'intento di acquisire un vantaggio competitivo sul mercato. L'individuazione del mix ottimale dipende soprattutto dalla strategia di posizionamento dell'impresa, dalle caratteristiche del mercato obiettivo, dalla propensione all'acquisto dei consumatori, dai concorrenti diretti e indiretti e stadio del ciclo di vita del prodotto.

azione dei prodotti e la loro trasformazione in servizi, relazioni con i clienti sia dirette che virtuali. Questa sfida tecnologica, organizzativa e culturale rappresentata un cambiamento delle strategie aziendali.

Di seguito si riportano sei innovazioni derivate dall'informatica con possibili ricadute sui modelli organizzativi e sulle strategie d'impresa.

1) Creazione di batteri semi-sintetici dotati di un apparato molecolare in grado di trascrivere il dna modificato, leggere il nuovo codice a sei lettere e tradurlo in proteine che incorporano anche aminoacidi non canonici. (La Jolla Institute).
2) Simulazioni in silicio. Le aumentate conoscenze su questa tecnologia consentono di implementare la realtà virtuale per condurre simulazioni su modelli in sostituzione della sperimentazione su cavie con risultati assai prossimi alla realtà. Ciò è importante per accelerare la transizione dalla scoperta allo sviluppo alla industrializzazione sostituendo gli esperimenti in vivo con gli esperimenti in vitro e in silicio utilizzando programmi di simulazione sempre più precisi ed efficienti.
3) Bioinformatica. Lo sviluppo della capacità di calcolo e della velocità di internet con aumento esponenziale dello scambio di dati nelle reti per accelerare l'accumulo di informazioni utili ad accelerare le scoperte.
4) Automazione degli esperimenti e robotizzazione. Si è osservato come in campi di ricerca particolarmente sofisticati, come la farmaceutica, sia necessario procedere per tentativi con numerose prove svolte in parallelo. Questo sistema è stato abbinato alla automazione degli esperimenti con l'HTS ed il NGS.
5) Supporto alle decisioni. È un campo di applicazione molto vasto che coinvolge l'ideazione degli esperimenti, la misura dei risultati, la messa a punto di apparecchi di misura e la manipolazione strumentale con algoritmi di Intelligenza artificiale. L'aumentata capacità di calcolo e tecniche robotizzate producono una enorme quantità di dati che dev'essere gestita con il supporto della IA (Intelligenza artificiale). Questo processo è già iniziato col progetto genoma umano che ha permesso a Venter di procedere più celermente nella decodifica del DNA.
6) Blockchain. Darq è l'acronimo di Distributed ledgers, artificial intelligence, extended reality e quantum computing, ovvero le quattro tecnologie che influenzeranno il cambiamento del settore nei prossimi anni. La piattaforma blockchain gestisce i dati relativi a caratteristiche spaziali delle molecole, lead, punti di reazione, esperimenti di laboratori, accesso a repertori bibliografici, banche dati ed altro facendo interagire fra loro gli accessi a fonti di dati, per estrare informazioni utili.
7) Digital terapeutic. È una branca della digital health in cui il trattamento sanitario è basato sull'uso di software, o soluzioni guidate dal software in abbinamento a dispositivi hardware e terapie mediche tradizionali come i

farmaci. I digital therapeutics sono trattamenti validati clinicamente per la cura di numerose patologie, si stanno rivelando particolarmente efficaci nelle condizioni patologiche legate a fattori comportamentali e psicologici e possono trarre beneficio da un controllo del comportamento e dello stato in tempo reale (morbo di Alzheimer, demenza, diabete di tipo II ed altre patologie). Il mercato globale dei digital therapeutics dovrebbe raggiungere i 9 miliardi di dollari entro il 2025. I fattori che guidano la crescita del mercato sono la crescente incidenza delle malattie croniche come il diabete, una maggiore attenzione alla prevenzione sanitaria, i progressi tecnologici, la necessità di controllare i costi sanitari, l'aumento significativo degli investimenti in capitale di rischio in questo settore e i benefici evidenti.

2.12 Bioeconomia: definizione ed applicazioni

Inizialmente proposta da Roegen (1970) come paradigma trasversale fra economia fisica e biologia, secondo il quale la crescita illimitata non è compatibile con le leggi di base della resilienza e della non reversibilità della qualità originaria delle risorse naturali. La Commissione europea (Cologne Paper) ha definito la bioeconomia, la disciplina "Knowledge based" dedita alla produzione di risorse biologiche come materia prima per processi produttivi sostenibili ed eco-efficienti in grado di creare valore aggiunto, con l'impiego di tecnologie abilitanti derivate dalla chimica verde, nuovi materiali, biotecnologie, sintesi ed estrazione di principi biologicamente attivi[27]. Comprende i settori produttivi: i) primario ritenuto cruciale nella produzione di biomassa ed alimenti innovati nella composizione e qualità, mangimi per allevamenti zootecnici e ricerca di metodi per aumentare la produttività delle colture agricole convenzionali che è diminuita a partire dal 1990; ii) bioenergia ottenuta da biomasse in sostituzione delle risorse fossili; iii) brick per nuove produzioni; iv) riciclo dei rifiuti organici. Collegato al concetto di bioeconomia è il modello di economia circolare, finalizzato ad attuare processi di crescita intelligente, inclusiva e sostenibile (OCSE, Commissione europea) attraverso la autorigenerazione che prevede due tipi di flussi di materiali: materiali biologici, in grado di essere demoliti per azione fisica o microbiologica e reintegrati nella biosfera (es. bioplastiche) e materiali tecnici, destinati ad essere rivalorizzati senza entrare nella biosfera. Il potenziale innovativo delle biotecnologie fondate sulla produzione di energia rinnovabile, forniscono una risposta alle criticità del bilancio energetico basato su energia fossile in esaurimento ed inquinante ed alle fondamentali sfide globali dei prossimi anni determinate da:

[27] Nel 2013, la Germania ha pubblicato una "Strategia di politica nazionale sulla bioeconomia". La politica aveva il sottotitolo "Risorse rinnovabili e processi biotecnologici come base per il cibo, l'industria e l'energia", che riflette l'approccio basato su innovazione biotecnologica intelligente e sostenibile, sostituzione di energia fossile con biomasse, risparmio energetico.

incremento demografico, risanamento ambientale, gestione ecosostenibile delle risorse naturali, controllo dei cambiamenti climatici, creazione di nuovi farmaci e terapie, sicurezza alimentare insidiata dalla crescita dei fabbisogni alimentari che aumenteranno del 70% da qui al 2050, uso crescente di risorse rinnovabili in sostituzione delle risorse fossili e loro possibile degrado e rigenerazione. La Bioeconomia prevede la sostituzione delle risorse fossili con risorse rinnovabili essendo le biomasse l'alternativa a minor costo all'energia fossile. L'esperienza maturata in questi anni mostra che la riduzione della dipendenza da fonti fossili non verrà da una semplice sostituzione di risorse fossili con biomasse vegetali provenienti da coltivazioni terrestri e soprattutto marine, ma richiederà una riprogettazione radicale dei processi produttivi, dei prodotti, nonché dei modelli di consumo (Preston, 2012). Nella figura 2.9 si riporta la distribuzione mondiale delle colture OGM: il colore verde più scuro indica una maggiore concentrazione di queste colture.

Figura 2.9. Distribuzione mondiale delle colture OGM

L'agricoltura sta attuando una serie di innovazioni tecnologiche, biotecnologiche bioinformatiche che si prevede aumenteranno la produttività del 16%, richieste per produrre oltre 2000 calorie pro-capite per la popolazione mondiale al 2050, riducendo i consumi energetici di fertilizzanti, acqua, l'impronta ecologica ed il bilancio energetico. Fra le innovazioni si annoverano i progressi della genomica applicata della biotecnologia (rDNA, CRISP, NGS, espressione genica

CIS). Alle attività agricole in particolare alla zootecnia si imputa la emissione di gas ad effetto serra: anidride carbonica, (CO_2); biossido di azoto, (N_2O); metano, (CH_4). [28]. La produzione energetica eliocentrica può contribuire ad assicurare un bilancio più sostenibile della zootecnia[29].

In Italia nel 2017 l'insieme delle attività connesse alla bio-economia ha generato un output pari a circa 328 miliardi di euro, cresciuto di oltre 6 miliardi rispetto al 2016 (+1,9%), grazie al contributo positivo della maggioranza dei settori considerati e, in particolare, dei comparti di agricoltura e industria alimentare ed ha occupato oltre due milioni di persone. La bio-economia rappresenta il10,1% in termini di produzione e il 7,7% in termini di occupati sul totale dell'economia. In tempi più recenti hanno acquistato importanza i processi fermentativi per riciclare i rifiuti organici per realizzare building block per svariate applicazioni, produzione di energia, riqualificare, secondo principi di maggiore efficienza e sostenibilità i processi produttivi tradizionali dell'industria chimica, farmaceutica, cartaria, tessile e del legno (Tab. 2.4).

Tabella 2.4. Composizione % della Bio-economia nella UE: valore al 2016 per comparto in mio €. Fonte ENEA Servizio industria e associazione imprenditori

Settori	*Valori percentuali*				
	UK	*Spagna*	*Italia*	*Francia*	*Germania*
Agricoltura, silvicoltura, pesca	23,80	28,20	21,40	28,80	15,50
Industrie alimentari, bevande, tabacco	54,28	56,40	51,00	55,20	55,50
Tessile da bibra naturale e concia	0,70	1,20	6,60	0,60	0,70
Industria del legno	6,10	3,20	5,10	3,80	7,30
Industria della carta	8,20	6,40	8,90	5,70	11,10
Prodotti chimici biobased	1,30	1,40	1,20	1,20	2,00
Prodotti farmaceutici biobased	1,12	1,40	2,00	2,50	2,70
Biocarburanti	0,00	0,20	0,10	0,00	0,40
Bioenergia	1,20	0,20	0,90	0,30	1,30
Gestine, trattamento rifiuti organici	3,30	1,40	2,80	1,90	3,50
Bioeconomia	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Valore bioeconomia (mio €)	163193	183107	260308	288685	330673
Peso della bioeconomia sul totale (%)	4,00	8,80	8,30	7,50	5,90

[28] Tuttavia la fotosintesi degli alimenti foraggeri ingeriti permette di sequestrare 1,4 Kg di CO_2 per ogni Kg di zucchero prodotto. Un ettaro di mais è in grado di assorbire circa 500 chilogrammi al giorno di anidride carbonica (pari a circa 43 tonnellate per la durata del suo ciclo produttivo).

[29] SPRING - Cluster della chimica verde; CLAN - Cluster tecnologico Agrifood Nazionale, Blue Italian Growth - Cluster dell'economia del Mare, che funzionano da catalizzatori di risorse per coordinare e rafforzare il collegamento tra il mondo della ricerca e quello delle imprese.

La bio-economia misura gli effetti economici delle attività svolte nei settori delle risorse naturali e delle forme di imprese atte a realizzare i processi di trasferimento scientifico-tecnologico per mettere a punto processi produttivi basati su fermentazioni batteriche ed enzimatiche o nuove funzioni realizzate anche con organismi geneticamente riprogrammati. L'uso industriale delle risorse naturali dev'essere compatibile con la loro capacità di rigenerazione e di resilienza, un basso consumo energetico, una limitata produzione di prodotti secondari, un basso impatto ambientale (LCA). Quindi ogni attività che usi organismi biologici a qualunque scala non deve intaccare il principio di conservazione della risorsa stessa consentendo all'organismo di svolgere i suoi processi vitali. In questo ambito viene anche studiata l'organizzazione delle imprese che operando con approccio conservativo, dovranno pensare alla crescita e alla localizzazione delle attività produttive in funzione della conservazione dell'ambiente. Il rispetto di questi vincoli ha portato alla elaborazione di tre tipi di innovazioni: i) eco-innovazione di processo: prevede lo sviluppo di nuovi processi a ridotto uso di risorse e di impatto ambientale; ii) eco-innovazione di prodotto, prevede lo sviluppo di nuovi prodotti più ecocompatibili lungo tutto il loro ciclo di vita, ovvero un'innovazione che può rappresentare una discontinuità tecnologica radicale e che considera l'intero ciclo di vita del prodotto già nella fase di progettazione (utilizzando metodi di quali l'LCA, la eco-progettazione, il Design per la sostenibilità; III) eco-innovazione trasversale (general purpose) implementazione di tecnologie "generaliste", quali ad esempio le ICT, le biotecnologie, le nanotecnologie. Le imprese della bio-economia sono un variegato aggregato di realtà imprenditoriali private e pubbliche impegnate in attività biologiche varie che hanno in comune metodi di produzione derivati dalla "science based" e rappresentano la evoluzione della industria 4.0 (Audretsch et al., 1998; 2012; Schivam et al, 2020; Cockburn, et al., 2018; Behrens et al, 2020). Fra le aree in cui si annoverano applicazioni che rientrano nell'ambito della bioeconomia si citano: i) settore primario: agricoltura, allevamento, pesca, acquacoltura, selvicoltura (legno e carta); ii) settore industriale: fibre naturali tessile, legno, carta, alimentare, prodotti chimici biobased; iii) settore salute; di questo settore fanno parte le imprese che svolgono attività nei rami farmaceutico e medico-biotecnologico; nel ramo nutraceutico con miglioramento delle proprietà nutrizionali degli alimenti; iv) altri settori di attività di più recente acquisizione includono le biotecnologie, le bioenergie, dedicate al trattamento delle biomasse, al riciclo dei rifiuti organici[30] in grado di generare il 2% di energia rinnovabile. La Chi-

[30] Il riutilizzo degli scarti e dei sottoprodotti è una fase strategica nei processi industriali che tradizionalmente utilizzano risorse biologiche come principale fonte di rifornimento (settore forestale, amidi, zucchero, bio-carburanti/bio-energia, biopolimeri, biotecnologie) e in altri per i quali la biomassa è tra le materie prime utilizzate (settore chimico, plastica e beni di consumo. L'Italia con la Novamont, la Mossi e Ghisolfi, ed altre imprese è all'avanguardia in questo settore.

mica verde ha contribuito allo sviluppo di queste attività con l'affinamento di processi enzimatici per bioraffinerie e l'uso di materiali di 2ª generazione per produrre bio-lubrificanti, biocarburanti, colori, solventi, detergenti, fitofarmaci, prodotti cosmetici, bio-plastiche, fibre naturali e altri materiali con caratteristiche altamente innovative, che costituiscono già oggi una valida alternativa ai prodotti derivati da fonti fossili. La possibilità di disaggregare e riaggregare con processi chimici e biologici la composizione della biomassa ha reso possibile il suo utilizzo aggiungendo valore a rifiuti o sottoprodotti che generano costo di trattamento ed esternalità negative. I settori sorti intorno a questa possibilità le bio-plastiche, gli enzimi, i microrganismi specializzati, le fibre, i nuovi alimenti, hanno evidenziato grandi capacità di crescita intorno a nuovi processi e nuovi prodotti (Asveld et al., 2011).

L'aumento della produttività agricola col contributo di diverse biotecnologie è in grado di assicurare un maggior livello di sicurezza alimentare ed energetica. Sono attualmente in corso ricerche per:

a) migliorare la efficienza dei pigmenti delegati all'assorbimento di energia dello spettro luminoso;
b) migliorare l'assimilazione di elementi nutritivi grazie allo sviluppo di consorzi microbici, micorrize e concia delle sementi; riduzione input specie fertilizzanti ed acqua con nuove sementi;
c) miglioramento della resistenza alle patologie fungine, insetti;
d) miglioramento della quantità/qualità degli alimenti;
e) valorizzazione dei rifiuti organici con riciclo per produzione di brick di nuovi prodotti, bioplastiche;
f) attenuare la pressione sulle risorse naturali e conservazione della biodiversità.

L'agricoltura di precisione e nuove conoscenze in campo agronomico e l'uso della informatica applicata alla automazione ed alla gestione rappresentano il pool degli strumenti per introdurre le innovazioni dell'agricoltura 4.0. ll settore agricolo, responsabile del 7,8% al 2016 delle emissioni di CO_2 sebbene abbia fatto registrare nel periodo 1990-2016 una diminuzione del 15%, è il maggior contribuente globale di gas ad effetto serra diversi dalla CO_2. L'Ispra (rapporto 295, 2018) ha stimato per il periodo 2008-2016 le emissioni nazionali di origine energetica (combustione e fuggitive) mediamente l'82% delle emissioni totali, mentre le emissioni da processi industriali e da processi dell'agricoltura rappresentano rispettivamente il 7,4% e il 6,5%. Gli assorbimenti dovuti alle attività forestali nel periodo 2008-2016 ammontano mediamente a 28,3 Mt CO_2eq/anno. Secondo l'Inter-governmental Panel on Climate Change (IPCC) l'adattamento al cambiamento climatico comporta sostanziali mutamenti nel modello decisionale ovvero nella ridefinizione di obiettivi, rischi, uso delle risorse, tecnologie (Smith et al., 2014). Come si evince dalle tabelle 2.5 e 2.6 la bioeconomia può dare un forte contributo ai cambiamenti della industria manifatturiera fornen-

do le materie prime in sostituzione di quelle derivate dal petrolio, fornendo innovativi sistemi di gestione delle colture e varietà migliorate. Il modello di bioeconomia italiana è basato sullo sviluppo delle aree locali, in una logica di rigenerazione del territorio.

Tabella 2.5. Bioeconomia Italia: valore della produzione al 2016. Enea, Servizio Industria e Assoc. Imprend.e BioInItaly 2018

Italia	*Milioni €*	*%*
Agricoltura, silvicoltura e pesca	56.003	21,51
Industria alimentare, bevande, tabacco	132.801	51,02
Tessile da fibre naturali e concia	17.153	6,59
Industria del legno	13.156	5,05
Industria della carta	23.098	8,87
Prodotti chimici bio-based	5.107	1,96
Prodotti farmaceutici bio-based	352	0,14
Biocarburanti	350	0,13
Bioenergia	2.237	0,86
Gestione e recupero dei rifiuti biodegradabili	7366	2,83
Altro	2685	1,03
Totale bioeconomia	260.308	100,00

Lo sviluppo della bioeconomia dipende dalla interconnessione fra i settori dianzi citati, in particolare la filiera agro-food con l'uso più efficiente di fertilizzanti chimica ed energetici. Operano nel settore bioeconomico 162 imprese, corrispondenti al 28% del totale delle imprese biotech. Il fatturato del settore sfiora i 2 miliardi di euro, registrando una crescita del 16% per le imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano rispetto a quanto rilevato per il 2014. L'applicazione di queste tecniche consentirebbe di innovare settori maturi come quelli delle materie prime, della produzione di energia e intermedi, aderendo ai principi di sostenibilità ambientale, economica e sociale che sono propri della bioeconomia. Questo è un concetto articolato che include una molteplicità di settori, che hanno come base comune l'origine rinnovabile e biologica degli input, ma che possono seguire dinamiche di sviluppo differenti, condizionate dalle peculiarità di ciascuna specializzazione. Da stime Intesa Sanpaolo-Assobiotec la bioeconomia in Italia nel 2016 ha prodotto un valore pari a 260 miliardi di euro di produzione, corrispondenti all'8,3% sul totale dell'economia nazionale, in moderata crescita rispetto al 2015.

Tabella 2.6. Elenco dei 20 più innovativi prodotti bio-based. Fonte European Commission (2018), Top 20 innovative bio-based products

Biomass category	*TOP BBPs under development*	*Key markets and applications*
Natural rubber	Guayule rubber	Substitute for natural rubber from Hevea Br. in all rubbery goods. Automotive. Biomedical items.
Plant fibres	Lignin biocomposites reinforced with plant fibres Microfibrillated cellulose Thermoplastic biopolymers reinforced with plant fibres Plant fibres reinforced bioresin pre-pregs Self-binding composite non-woven plant fibres	Injection molding of plastic items Rheology modifier, reinforcing filler, emulsions stabilizer, filtering media, biomedical field. Alternative to glass or carbon-fibres reinforced plastics Alternative to glass or carbon-fibres reinforced pre-pregs Plastic paper
Renewable oils and fats	Biolubricants PHAs Biobased polyamide 12	Automotive and industrial field Biodegradable plastics Technical plastics
Lignin	Lignin-based carbon nanofibres Bio-BTX aromatics Lignin bio-oil Lignin-based phenolic resins High-purity lignin Biobased phenol and alkylphenols	Alternative to PAN-based carbon fibers. Composites Bio-based raw chemicals green chemicals and biofuels alternative to phenolic resins. Constructions. thermosets. Composites. Additive for plastics. Aromatic chemicals and monomers
Terpenes	Limonene-based engineering polymers	Bio-based polyurethanes, polyamides, polycarbonate
Polyelectrolytes	Bacterial biosurfactants (sophorolipids and rhamnolipids) Biotechnological chitosan	Medical and pharmaceutical formulations, cosmetics, personal care, food industry
Urban biowastes	PHAs from urban wastes Volatile fatty acids (VFAs) mixtures	Biodegradable plastics Raw chemicals to produce esters, solvents, polymers.

Per favorire lo sviluppo di questo meta-settore è necessario aumentare l'interconnessione dei settori, in particolare la filiera agro-food che può essere valorizzata tramite processi chimici ed energetici applicati alle biomasse lignocellulosiche e residuali. In Italia ci sono ben tre milioni di ettari di terra non più coltivati; vaste aree agricole che oggi possono essere rigenerate per produrre biomassa autoctona e/o industriale per alimentare le bioraffinerie;15 milioni di tonnellate/anno di sottoprodotti e rifiuti dell'industria alimentare; una ricca disponibilità di biomassa legnosa garantita da oltre 13 milioni di ettari di bosco, in media molto poco utilizzato; biomasse non alimentari (algali, posidonia ma

anche microorganismi) generate dai nostri mari che possono essere valorizzate da un punto di vista chimico ed energetico. (Bioinitaly, 2017). Uno studio sui possibili sviluppi della bioeconomia ha elencato le catene del valore più rilevanti attualmente in fase di sviluppo per produzione di: gomma naturale, fibre vegetali, lignina, oli e grassi rinnovabili, arricchimento di oli vegetali con acidi grassi insaturi precursori degli omega (3, 6, 9), terpeni, polielettroliti, polimeri per plastiche biodegradabili, riciclo dei rifiuti organici urbani e zootecnici. Dei 100 BBP (biobased product) monitorati, i più innovativi sono la lignina ricavata dalla scomposizione della cellulosa, in grado di generare il maggior numero di prodotti innovativi, insieme a terpeni e riciclo dei rifiuti urbani. Più di 30 BBP innovativi si stanno avvicinando alla fase di commercializzazione e più di 20 prodotti sono a livello di impianto pilota. Pertanto, è fondamentale allineare la ricerca di soluzioni tecnologiche compatibili con le esigenze sociali ed ambientali per conseguire obiettivi di lungo periodo.

2.13 Innovazione aperta ed organizzazione d'impresa

L'innovazione biotech è un processo di dimensioni globali che coinvolge tutti i soggetti della produzione: fattori, tecnologie, capitale umano, imprese. La smaterializzazione della produzione, la dispersione della conoscenza in vari ambiti e paesi, gli elevati costi della innovazione richiedono un ripensamento dei metodi di produzione (elevato contenuto immateriale dei prodotti) e delle forme d'impresa più adatte ad incorporare le innovazioni nella organizzazione dei processi produttivi. Il concetto di "innovazione aperta" (OI) sta diventando un paradigma sempre più popolare nell'ambito delle teorie manageriali, per la necessità di rimodellare i processi decisionali d'impresa alla pressione della innovazione. Con la OI s'intende un processo imprenditoriale e sociale, interattivo aperto allo scambio ed alla condivisione di conoscenza provenienti da settori diversificati. Negli ultimi anni sono molti gli studi che hanno contributo a questo nuovo paradigma (OI) in evoluzione (Chesbrough, 2003, 2006; Christensen, 2000). L'innovazione biotech è da intendere come processo continuo evolutivo che parte dalla conoscenza acquisita da istituzioni non profit e progressivamente secretata da imprese private che si integrano in un progetto da cui emerge l'idea di business di rilevante interesse economico. Secondo Lester e Piore (2004), alle Università spetta il ruolo istituzionale di produrre e diffondere conoscenze di base, mentre l'applicazione finalizzata alle attività industriali spetta alla impresa. Il concetto della cross-fertilization è un percorso di sviluppo dell'innovazione prodotta da conoscenze di settori diversi e spesso l'innovazione si sviluppa su traiettorie non previste e si diffonde in altri settori. Jacobs (1961), ha evidenziato il concetto dell'innovazione come fertilizzazione incrociata di idee sia tra industrie detentrici di tecnologie diverse ed attori economici provenienti da contesti scientifici

differenti. Elenchiamo quattro fattori principali che determinano i processi di innovazione aperta e ne condizionano in maniera significativa l'evoluzione:

1) le aziende tendono ad "utilizzare " maggiormente risultati di ricerca di base, realizzati in diversi contesti pubblici e privati, piuttosto che a produrre attività di ricerca interna e "proprietaria". Questa tendenza viene comunemente chiamata "innovazione aperta" perché il progresso e la trasmissione di conoscenze sono molto rapidi, accresce la velocità di obsolescenza dei prodotti. Ciò causa tre effetti: i) accelera l'acquisizione di innovazione; ii) abbatte i costi di ricerca e sviluppo; iii) aumenta il rischio che una innovazione interna ci metta troppo tempo per giungere sul mercato;
2) l'innovazione diventa sempre più diffusa, uscendo dall'alveo "rigido" della ricerca e sviluppo effettuata dalla università o altre istituzioni che perseguono un interesse pubblico di formazione, informazione, educazione;
3) l'innovazione assume un carattere sempre più globale e il sistema di relazioni che la genera ha sempre più caratteristiche sovranazionali, con una rete complessa di rapporti fra università, centri di ricerca e industria che si muovono e agiscono in una dimensione e prospettiva globali;
4) le imprese tendono a massimizzare il più velocemente possibile i loro sforzi di ricerca e sviluppo, riducendo e ottimizzando gli sforzi nella "produzione" di innovazione e forzando il ruolo di broker tecnologici negli ecosistemi innovativi.

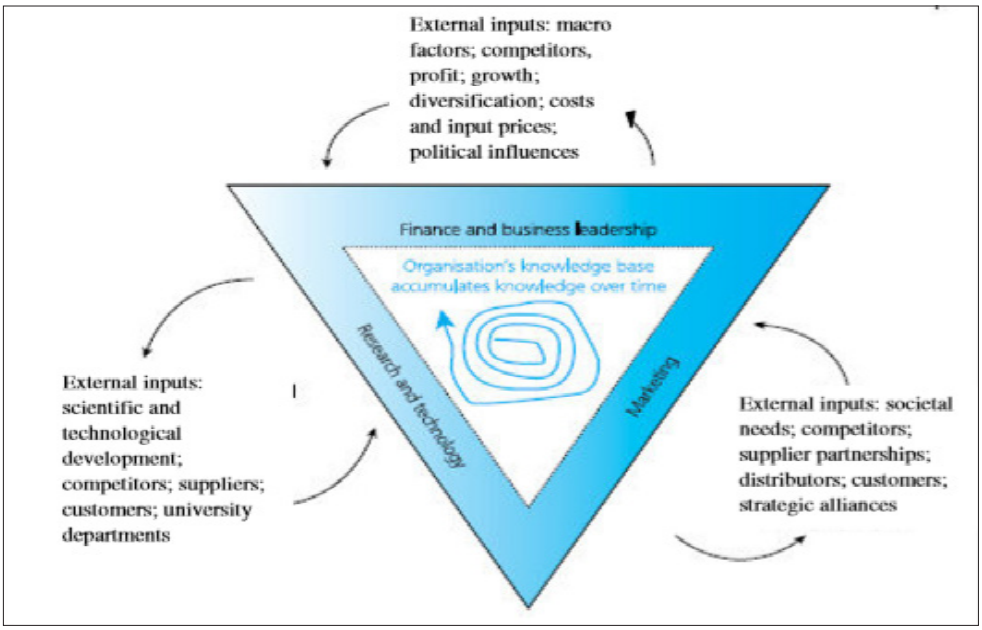


Figura 2.10. Schema di Open Innovation ed organizzazione della conoscenza per attività d'impresa biotech. Fonte Trotter, 2005

Dallo schema di innovazione aperta, discende il concetto di rete, in grado di agevolare il trasferimento di conoscenza e la sua conversione in processi innovativi da cui le imprese elaborano il loro modello di business. Con la legge 33/2009 il legislatore ha disciplinato il «contratto di rete» tramite il quale due o più imprese possono esercitare in comune una o più attività economiche allo scopo di accrescere la reciproca capacità innovativa e la loro competitività sul mercato. Tale contratto, affiancandosi ai tradizionali strumenti di promozione della collaborazione tra imprese, ha permesso di superare la logica dei distretti territoriali, senza condizionare l'autonomia delle singole imprese, ha messo a disposizione uno strumento di cooperazione più snello e flessibile. Secondo una chiave di lettura manageriale I cluster, sono assimilabili ad "aree strategiche di affari", che rientrano nell'area disciplinare della filiera (Supply Chain, Value Chain), sviluppata secondo un approccio di prodotto o di rete in un'area territoriale vocata. Questo approccio serve ad identificare strategie caratterizzate da obiettivi, relazioni di scambio secondo le necessità dei soggetti, specificità delle risorse disponibili ed imperfezioni di mercato che influenzano in chiave dinamica gli equilibri di ogni impresa che collabora alla "catena di fornitura". Un esempio significativo è la catena del farmaco che individua i "blocchi" fondamentali delle attività appartenenti alla pipeline ricerca-controllo clinico, approvazione, diffusione. Questi stadi coinvolgono gli specialisti della ricerca di base ed applicata, la sperimentazione in laboratorio e "in vivo", le aziende che si occupano di produzione industriale, le procedure di protezione della innovazione con brevetti, il rilascio dell'autorizzazione al commercio, le attività di marketing, di distribuzione, di comunicazione e di logistica appartenenti alla catena del valore. Divergenze nei metodi di organizzazione della catena emergono spesso a livello di start up fra le imprese create da esperti biotech impegnate nello sviluppo di tecnologie "science based", orientate alle innovazioni biotech verso le imprese "market oriented", interessate a monetizzare le innovazioni disponendo di competenze manageriali, gestionali legali, finanziarie e capaci di svolgere efficaci azioni di lobbying per gestire i processi autorizzativi, di commercializzazione e lancio di prodotti innovativi. Si evidenziano nell'approccio di filiera due elementi importanti di analisi: la specializzazione delle imprese e il coordinamento degli scambi. La specializzazione può avere un risvolto scientifico nell'approfondimento delle conoscenze che portano ad una effettiva innovazione di processo/prodotto. È l'approccio comune alle attività di start up/spin off dove giovani scienziati affrontano il nuovo modello di produzione biotech che potrà evolversi in una impresa vera e propria. L'esperienza dimostra che una gran parte di queste imprese nascenti non è stata in grado di gestire simultaneamente aspetti scientifici della ricerca con le problematiche economico-manageriali. Per assicurarsi la sopravvivenza, queste imprese spesso stabiliscono delle collaborazioni o vengono assorbite da gruppi di maggiori dimensioni, me-

glio attrezzati a gestire le attività che consentono ad una efficace innovazione di ricavarsi una nicchia, un segmento o un'area più vasta di mercato.

Glossario

A Aggregazione (geografica, territoriale)

B Bacillus turingensis, Bay Dole Act, block chain, bioeconomia e settori produttivi biotech, business angel, business plan

C cambiamenti organizzativi, catena del valore, contributi (intellettuali, economici, finanziari), cellule staminali, collaborazioni, condotte imprese biotech, creazione di start up

D Doudna, E. Charpentier (innovazione CRISP-Cas9)

E E-business

F fonti di innovazione (esterna, interna), flussi di cash flow, funzione Cobb-Douglas: misura PT

G Grandi gruppi biotech (GGB), Grandi gruppi farmaceutici (GGF, Big Pharma)

H HTS

I Industria, industria biotech, Innovazioni (radicali, incrementali, endogene, esogene), innovazioni (Shumpeter), innovazioni (Arrow), innovazione aperta, interdisciplinarietà PT

K KET (Tecnologie abilitanti)

L Lavoro: manuale, intellettuale, manageriale

M Mais Bt, mercato azionario, microscopio elettronico, modello lineare di sviluppo, modello non lineare di sviluppo, modello iterativo di sviluppo biotech.

N natura multidisciplinare delle innovazioni biotechnetwork for exploration, network biotech

O obiettivi dell'impresa, obiettivi dell'industria

P Piattaforma produzione farmaci, Progresso tecnico (PT) esogeno, endogeno, Piccole medie imprese (PMI)

Q Quantificazione risultati economici

R Reti d'impresa, Ricerca e sviluppo (R&S)

S Start up, scalabilità, settore attività economica, sviluppi scientifici biotech (scienze omiche, rDNA, PCR, HTS, NGS, CRISP) struttura settoriale dicotomica, sviluppo lineare (tech push, demand pull)

T tasso di sviluppo (CAGR), tempi di adozione delle innovazioni.

U Università

V venture capitalist

Breve illustrazione di metodi e strumenti di analisi economica

Appendice 1

La tassonomia di Pavitt (1984) è una classificazione dei settori industriali basata sulla natura delle opportunità tecnologiche e delle innovazioni, dell'intensità della ricerca e sviluppo (R&D intensity), e della tipologia dei flussi di conoscenza (vedi Research Policy nel 1984) ricavata dall'analisi di circa 2000 innovazioni introdotte da imprese del Regno Unito tra il 1945 e il 1979.

I quattro grandi raggruppamenti settoriali sono riportati di seguito:

1) Supplier dominated "dominati dai fornitori" include: tessile (textiles); calzature (footwear); settori alimentari e bevande (food and beverages); carta e stampa (paper and printing); legname (wood).
2) Scale intensive - "ad intensità di scala" - che comprende: metalli di base (basic metals); autoveicoli e relativi motori (motor-vehicles, trailers and semitrailers).
3) Specialised suppliers "fornitori specializzati" - che include: macchine agricole e industriali (machinery and equipment); macchine per ufficio (office, accounting and computing machinery); strumenti ottici, di precisione e medici (medical, precision, and optical instruments).

Science based - "basati sulla scienza" - che ricomprende: chimica (chemicals); farmaceutica (pharmaceuticals); elettronica (electronics). Includiamo le biotecnologie poco sviluppate ai tempi di Pavitt ancora allo stadio di sviluppo scientifico

Ogni raggruppamento fra imprese si ritiene caratterizzato da elementi di omogeneità in riferimento a:

- le fonti potenziali dell'innovazione;
- la tipologia delle innovazioni;
- la capacità di appropriazione;
- le capacità finanziarie;
- il livello delle barriere all'entrata;
- la grandezza media delle imprese.

Appendice 2

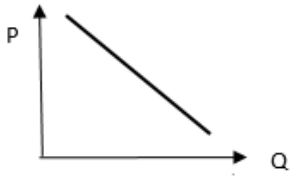
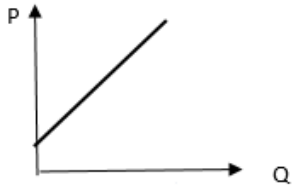
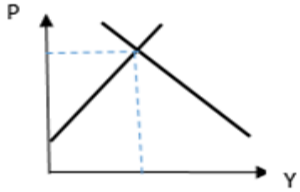
Si riportano alcuni indicatori statistici di uso frequente nell'analisi di fenomeni economici.

Analisi statistica: media, varianza, scarto quadratico, coefficiente di variazione.

Media: misura statistica basata sull'analisi di una serie di dati di una variabile inerente la dimensione delle imprese di un paese. La media è Il valore centrale della distribuzione delle imprese. Con la media si esamina anche la varianza che misura la dispersione dei valori attorno il valore medio e da un'idea di quanto sia grande la variabilità dei valori. Indicando con Xi la dimensione di una impresa facente parte di un campione di i osservazioni per i =1…n, la media sarà $Xm = 1/n \sum xi$. Un esempio avendo un campione di 3 imprese con le seguenti dimensioni misurate in base al n° di addetti: impresa 1, add = 5; impresa 2, add = 15; impresa 3, add = 21, la media Xm è (5 + 15 + 22)/3 = 14. La varianza è data dalla formula $Var = 1/n (Xi - Xm)^2 = 1/3 (81+1+64) = 38,7$. Si usa anche lo scarto quadratico medio o deviazione standard che è la radice quadrata della varianza DS = radq(var) = 19,35. Il coefficiente di variazione è dato dal rapporto fra deviazione standard e media: CV = DS/M = 19,35/14 = 1,38

Il modello di consumo è basato sull'utilità di un bene e può essere espresso dalla seguente relazione formale: Qc = f(P) e in modo funzionale dalla equazione di domanda semplificata: Qd = a-bP; il modello di produzione è basato sul costo marginale ed espresso formalmente da Qs = c + dP. Il modello di equilibrio di mercato è dato dall'incrocio fra le funzioni di domanda e di offerta e dato dalla soluzione del sistema di equazioni di domanda e offerta: a-bP = c + dP da cui

P = a-b/c+d

Consumo	*Produzione*	*Mercato*
		
Domanda: Qc = a – bP	Offerta: Qy = c + dP	Equilibrio mercato: = a – bP = c + dP

Si definisce rendita di mercato tipica di imprese in condizioni di oligopolio in grado di disporre di un certo potere di mercato che loro consente di fissare il prezzo al di sopra di quello individuato dalle condizioni di equilibrio.

Appendice 3

Un esempio di piattaforma per la produzione di biofarmaci.

Il ricorso alle piattaforme parte dalle politiche a sostegno dell'innovazione indirizzate ad un sistema strutturato di servizi e applicazioni tecnologiche innovative, che superino i confini tradizionali della specializzazione industriale verso la concezione di un'impresa multifunzionale e interattiva. L'innovazione nasce su scala globale ed i benefici in termini applicativi si sviluppano a livello locale. La regione è l'entità geografica ed amministrativa nella quale le piattaforme biotecnologiche sono in grado di portare alla fase applicativa le conoscenze scientifiche secondo il livello di tecnologia raggiunto l'interazione delle imprese nei cluster e le esigenze specifiche del territorio. Il processo innovativo e la ricaduta industriale derivano dall'intersezione tra tecnologie e servizi pervasivi (tra cui, in particolare, ICT e design industriale) e settori industriali maturi. Le piattaforme nascono in ambito biotech a seguito dello sviluppo di due gruppi di tecnologie: le tecnologie abilitanti e le tecnologie informatiche. La loro combinazione si è rivelata essenziale per convertire le innovazioni scientifiche biotech in applicazioni utili attraverso organizzazioni reticolari che raggruppano università, imprese start up, industria, enti e consorzi ed altri soggetti. Questi operano in settori produttivi diversificati e complementari intorno ad una visione comune di progetto per lo sviluppo applicato dell'innovazione. Il modello che guida questo processo innovativo è conosciuto come "Tripla Elica" (Etzkovitz, Leydesdorff, 2000). Tali organizzazioni portano avanti progetti di ricerca e sviluppo considerati strategici e afferenti ad aree scientifiche ospite). Le piattaforme ormai diffuse in ambito biotech consentono una rapida ed economica progressione del progetto, grazie alla scalabilità del processo ed alla versatilità della piattaforma di fornire prodotti e servizi richiesti da diversi committenti.

Piattaforma Lonza. Prima di iniziare il lavoro sulla piattaforma è stata eseguita una revisione del precedente processo di lavoro identificando le aree di miglioramento che ha portato alla identificazione di obiettivi goal e target del nuovo processo. Un obiettivo chiave era lo sviluppo di un nuovo mezzo di coltura cellulare (CCM), il goal era di conseguire l'obiettivi in un anno e mezzo il target era di realizzarlo con il risparmio del 30% dei costi e dei tempi di esecuzione. Il precedente processo di piattaforma utilizzava un mezzo disponibile in commercio. La formulazione di quel mezzo era proprietaria. Il gruppo di lavoro (GL)

ha proposto una lista di obiettivi basata su qualità, compatibilità, robustezza, scalabilità e produttività utilizzando un approccio bottom-up. Sono stati selezionati i componenti del supporto base (SB):

- Idoneità per la coltura cellulare
- Idoneità all'uso nella preparazione di un prodotto iniettabile
- Variabilità batch-to-batch intrinseca bassa
- Stabilità nella formulazione di polveri e liquidi
- Compatibilità chimica

Le prestazioni di questi componenti sono opportunamente individualizzate ed opportunamente combinate e da questi coefficienti di resa sono stati determinati i limiti di tolleranza e le interazioni tra componenti. In parallelo con lo sviluppo del SB per ridurre al minimo la scala per contenere i costi d'investimento ottenendo vantaggi apprezzabili di costo. È stata fortemente enfatizzata la QbD, (Quality by design) in particolare nella compatibilità chimica dei mangimi concentrati. Lo sviluppo successivo della scalabilità del processo è stato testato in una struttura GMP (Genetic modeling process). La piattaforma Lonza ha avuto successo per i seguenti motivi:

- Utilizzato Lonza per la produzione GMP dei prodotti
- Titoli in GMP fino a 8 g / L
- Comprovata scalabilità a 20,000 L
- Utilizzato con successo dai licenziatari GS in tutto il mondo.

Appendice 4

10 passi per la creazione di una start up

1- Analisi di scenario (Pestel)

↓

2- Proposta di un'idea innovativa/processo competitivo, analisi di fattibilità

↓

3- Scelta del tipo di impresa per la start up: individuale/societaria, integrata, rete

↓

4- Scelta della tecnologia e scale up per il prodotto/processo/organizzazione d'impresa, controllo qualità

↓

5- Scelta della condotta opportuna per il mercato o la strategia di business

↓

6- Analisi economico – finanziaria: il controllo di gestione; il bilancio di esercizio; SP; CE; indici di gestione

↓

7- Analisi di LP: analisi finanziaria; redditività degli investimenti (VAN, TIR, PBP)

↓

8- Strategie di business: il ciclo di vita del prodotto; schema di Porter; value chain; analisi costo-volume

↓

9- Le strategie di finanziamento: BA; VC; Fondi di investimento

↓

10- Business model (modello Abel e modello Ostervalder); WBS; BP; Project cycle management

Domande

1) Quali sono le caratteristiche e le strategie che hanno caratterizzato lo sviluppo della Genentech.
2) Come si sono evolute le imprese biotech. Quali sono le modifiche intervenute sul capitale e sul lavoro.
3) Qual è il significato di metasettore biotech.
4) Il progresso tecnologico è basato sulla produttività dei fattori e su un effetto residuale. Spiegare.
5) Cosa sono le tecnologie abilitanti. Discutere qualche esempio nel settore biotech.
6) Il capitale intellettuale è la risorsa immateriale principale del progresso tecnico.
7) Dare la definizione di catena del valore, pipeline, filiera, piattaforma.
8) Collaborazioni in rete e cluster spiegano la cattura della conoscenza e l'acquisizione di vantaggi competitivi.
9) Quali sono le fasi del modello lineare e non lineare?
10) Quali sono le critiche rivolte al modello lineare?
11) Qual è il significato di scalabilità.
12) Dei tre schemi di classificazione biotech, quali sono i punti di forza e debolezza di ciascun metodo.
13) Quali sono i vantaggi del modello di classificazione delle imprese proposto dall'OCSE rispetto gli altri.
14) Per quali ragioni il modello lineare di ricerca presenta dei limiti nello spiegare l'effetto della innovazione.
15) Si può usare il modello tech push- demand pull per spiegare gli effetti della S-C-P nel settore biotech.
16) Esistono altri modelli che spiegano le conseguenze della innovazione.
17) Quali sono le tipologie di imprese biotech. Qual è la differenza fra start up e spin off.
18) Innovazione e management richiedono formazioni diverse o sono compatibili?
19) Quali sono le strategie delle piccole e grandi imprese biotech per ottenere vantaggi competitivi
20) Perché la dicotomia esistente nel settore biotech crea un effetto sinergico fra le imprese.
21) Che cos'è un'invenzione? Perché proteggere un'invenzione biotech? quali implicazioni sociali?
22) Come si protegge un'invenzione? Che cos'è un brevetto? Cosa si può brevettare? Quali sono i requisiti per poter ottenere un brevetto? Come ottenere supporto per scrivere una domanda di brevetto? Come e dove depositare la domanda di brevetto? Cosa fare dopo avere depositato la domanda di brevetto?
23) Come valorizzare la ricerca universitaria?
24) Costituzione di una start up innovativa: quali sono i primi passi necessari? Come progettarla, quanto costa? Quali le alternative di finanziamento? Come impostare un business model e un business plan?

Bibliografia

Maslow, A. H. (1987), "Motivation and personality" (3rd ed.). Delhi, India: Pearson Education.

Pavitt K. (1984), "Sectoral Patterns of Technical Change: Towards a Taxonomy and a Theory"., Research Policy, 13: pp.343-73

Cohen S.N., Chang A.C., Boyer H.W., Helling R.B. (1973), "Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro",. Proc Natl Acad Sci, 70(11):3240-4. 1973.

Ardrizzo, G., (2003), "Governare l'innovazione-La responsabilità etica", Rubbettino edt

Grossman, G.M., Helpman, E., (1994), "Endogenous innovation in the theory of Growth", Jour. Econom Perspective , 8, pp 23-44.

AA.VV, Indagine conoscitiva (2016), "Industria 4.0". Quale modello applicare al tessuto industriale italiano. Strumenti per favorire la digitalizzazione delle filiere industriali nazionali", X Commissione Attività produttive, commercio e turismo della Camera dei Deputati. pp110.

Mansfield E.,(1968), "Industrial research and technological innovation" W.W. Norton , New York.

Solow R., 1956, "A Contribution to the Theory of Economic Growth" Quarterly Journal of Economics 50 : pp.65-94.

Kaldor N., (1973), "Problemi di industrializzazione nei paesi in via di sviluppo", in Jossa B.,(a cura di) Economia de sottosviluppo, Il Mulino, Bologna 1973 (pp. 49-59)

Romer, P. M., 1986, "Increasing Returns and Long Run Growth", Journal of Political Economy, 94(5), 1002-1037.

Arrow K., (1997), "Learning from Learning by doing: lessons for economic growth", Stanford, Stanford University Press, 1997

Van Reenen J. (2002), "Economics Issues for the Uk Biotechnology Sector", New Genetics and Society, 21, pp 109-130.

Cohen, W., M., Levinthal, D., A., (1990), "Absorptive Capacity: A New Perspective on Learning and Innovation",Administrative Science Quarterly 35, pp 128-152

Onetti, A., Zucchella, A., (2008), "Imprenditorialita', Internazionalizzazione Innovazione". Carocci edt.

Audretsch D.S., Lehmann E.E., Link A.N., Starnecker A., (2012), "Technology Transfer in a Global Economy", Springer, New York.

Shivam, G., Modgil, S., Gunasekaran, A., Bag, S.,(2020) "Dynamic capabilities and institutional theories for Industry 4.0 and digital supply chain", Supply Chain Forum: An International Journal, 21, pp 139-157

Vanessa, Behrens., Trunschke, M., (2020),"Industry 4.0 Related Innovation and Firm Growth", Discussion paper, n° 20070

Cockburn, I. M., R. Henderson, and S. Stern (2018), "The Impact of Artificial Intelligence on Innovation", NBER Working Paper Series

Chesbrough, H.,W, (2006),"Open Innovation: "The New Imperative for Creating and Profiting from Technology", Harvard Business Press, 2006 - 227 pagine

Christensen J.F., Olesen, M., H., (2005),"The industrial dynamics of Open Innovation—Evidence from the transformation of consumer electronics", Research Policy 34(10):1533-1549.

R.K. Lester, M.J. Piore, (2004), "Innovation. The missing dimension", Cambridge (Mass.) 2004.

Lucas R. (1988), On the mechanics of economic development. Journal of Monetary Economics, 22, 3-42.

Barro R. J. (1974), Are government bonds net wealth? Journal of Political Economy 82(6): 1095-1117.

Capitolo III
Classificazione delle imprese biotech

Sommario. Scopo di questo capitolo è di offrire una chiave metodologica relativa la classificazione delle imprese biotech per raggruppare le imprese biotech secondo criteri di omogeneità, studiarne le caratteristiche, i comportamenti, valutare i risultati economici conseguiti per utili confronti. La evoluzione della industria biotech risente fortemente dei progressi delle scienze biotecnologiche in un contesto che si sta rapidamente evolvendo. Emerge la difficoltà dei metodi di classificazione di tener dietro a questa rapida e complessa evoluzione sia scientifico-tecnologica che getionale-organizzativa. Il capitolo esamina i tre criteri di classificazione più diffusi: 1) il criterio Istat-Ateco che classifica le imprese biotech per attività economiche ed è collegato ai criteri internazionali NACE e ISIC; 2) il criterio MIUR, basato sulle applicazioni biotech; 3) il criterio OCSE, il più diffuso a livello internazionale che consente confronti fra paesi diversi. I tre criteri sono fra loro interdipendenti, si completano vicendevolmente e verranno usati nell'analisi empirica del settore biotech.

3.1 Evoluzione dell'industria manifatturiera

L'utilità dei metodi di classificazione delle imprese biotech è data dalla possibilità di raggrupparle secondo criteri di omogeneità scelti in base alle attività svolte, al settore di produzione, alle dimensioni fisiche ed economiche, alla intensità di capitalizzazione, alla figura giuridica, alle tecnologie adottate, alla tipologia dei prodotti realizzati. Questi criteri consentono di svolgere analisi di settore e confronti fra tipologie e gruppi di imprese che segnalano le loro dinamiche e performance. Derivati da teorie economiche assestate rappresentano gli strumenti metodologici per esaminare le dinamiche fra gruppi di imprese biotech operanti nello stesso settore o in altri settori in cui operano le imprese biotech disponendo di tecnologie abilitanti consentono di svolgere analisi comparate sulla loro performance economica. Queste sono di indubbio interesse per il singolo imprenditore, per gli stakeholder che operano all'interno delle imprese esaminate (soci, dipendenti, operai, impiegati) per i soggetti esterni che hanno rapporti di scambio di beni e servizi con l'impresa e per i soggetti istituzionali responsabili delle politiche di settore che possono influenzare direttamente o indirettamente le strategie delle imprese. Negli ultimi anni si sono verificati rilevanti cambiamenti tecnologico-organizzativi nell'industria biotech a seguito dei progressi scientifici e per la crescente ibridazione fra biotecnologie e tecnologie informatiche (KET o tecnologie abilitanti) L'"industria 4.0", ufficialmente inau-

gurata a partire dal 2011, alla Fiera di Hannover, con la definizione di quarta rivoluzione industriale, persegue l'obiettivo della digitalizzazione per sviluppare rapporti funzionali e di comunicazione tra imprese anche appartenenti a settori diversi, coinvolgendole in sistemi integrati in grado di sviluppare le sinergie di un progresso tecnico con caratteristiche multidisciplinari. Questo modello di Smart Factory differisce dai precedenti modelli di industria poiché possiede una struttura modulare rispetto alle tecnologie di prodotto/processo, alla organizzazione delle risorse nelle filiere e piattaforme incardinate sulla block-chain. Questa tecnologia offre varie possibilità di intervenire sulla filiera/piattaforma, in ragione dei dati che gli operatori decidono di registrare e condividere. Il punto di partenza, come si è visto, è la 'notarizzazione digitale' dei dati relativi alla (rin) tracciabilità dei prodotti e altre notizie prescritte dalle normative vigenti[1]. Essa rappresenta un modello di manifattura flessibile, adattabile ai rapidi cambiamenti, per affrontare i problemi organizzativi della produzione rispetto i mutamenti indotti dal progresso tecnologico e la internazionalizzazione dei mercati con effetti pervasivi a livello orizzontale e verticale del sistema produttivo (smart chain). Gli effetti delle innovazioni tecnologiche sono l'automazione, intesa come combinazione di software, hardware con soluzioni di ottimizzazione, cospicua riduzione del lavoro di routine verso prestazioni di lavoro dirette alla elaborazione dei dati forniti da strumenti intelligenti, alla messa a punto di sistemi e reti interconnesse, allo sviluppo delle tecnologie abilitanti (sistemi RFID, Internet of Things, Cloud Computing, Intelligenza artificiale, stampa 3D) (Yon et al., 2021)[2]. Un elemento non trascurabile del progresso biotech consiste nell'accesso alla conoscenza come fattore immateriale che svolge un ruolo strategico nelle dinamiche di crescita dell'impresa, stimolandola a sviluppare rapporti di collaborazione tra partner industriali, istituzionali ed accademici che interagiscono nelle dinamiche di sviluppo innovativo con la condivisione di risorse materiali e intellet-

[1] I poli tecnologici sono funzionali alla block chain in quanto svolgono un ruolo chiave nel trasferimento di conoscenze digitali alle PMI.Sono stati creati Digital Innovation Hubs (DIHs) e centri di competenza per formare una rete che colleghi le aziende con gli attori che possono assisterle nel processo di digitalizzazione. Otto centri di competenza sono stati istituiti nell'ambito di Industria 4.0, attraverso partnership pubbliche-private. Ogni centro si concentra su un settore tecnologico, come la sicurezza informatica, la robotica e le infrastrutture di servizio. Questi centri di competenza fanno parte di una più ampia rete europea di DIH. Gli Hub fungono da nesso tra il sistema delle imprese e le istituzioni che possono assisterle soprattutto le PMI, nell'adozione della tecnologia digitale. La maggior parte delle aziende italiane non ha una conoscenza approfondita delle Distribuited Ledger Technologies (DLT – tecnologie di registro distribuito) ed applicazioni blockchain.Il suo funzionamento è assicurato da sei passaggi: 1) Realizzazione di una transazione su un bene materiale o immateriale; 2) Assegnazione di un hash value in base ad un algoritmo hashing relativo un dato oggetto; 3) invio della transazione in hash value ad un network P2P di nodi; 4) il network valida la transazione secondo un protocollo che certifica la transazione; 5) la transazione in hash value viene salvata in un nuovo blocco; 6) il nuovo blocco è addizionato ad un ledger esistente che è immutabile.

[2] Tra i molti termini usati i più ricorrenti sono: Smart Factory, Factories of the Future o Fabbrica del futuro, Digital Factory

tuali. (Gerbert et al., 2015). I pattern delle imprese verso il futuro seguono gli stadi evolutivi dalla Smart Factory, alla Digital Factory, alla Virtual Factory, alla Ubiquitous Factory (U-Factory), che si differenziano per l'uso crescente di tecnologie ICT. La Digital Factory mira a svolgere le prime fasi di produzione e sviluppo di prodotti attraverso un insieme di strumenti per la simulazione/progettazione digitale indirizzati alla prototipazione ed alla verifica di prodotti in ambienti software (in silico) riducendo l'uso dei test fisici più dispendiosi per i tempi e le risorse impiegate abbreviando i tempi della catena del valore dalla prototipazione al lancio commerciale di nuovi prodotti. La Virtual Factory (Fabbrica Virtuale del futuro), utilizza piattaforme informatiche virtuali (architettura di sistema, hardware, e software), per realizzare attività focalizzate su un obiettivo comune fra più imprese. (Arden et al. ,2021). Gli scopi dei progetti di piattaforme informatiche sono generalmente i seguenti: web manufacturing, progettazione collaborativa, gestione della conoscenza, configurazione della supply chain; creazione di fabbriche virtuali a partire da più fabbriche indipendenti. L'applicazione dei concetti di Virtual Factory prevede il controllo della produzione attraverso la rete, mediante processi di business e dati di processo, disponibili dai servizi di rete o app di web manufacturing. Il concetto di web manufacturing è legato allo sviluppo di soluzioni proposte dall'Internet of Things, machine learning e machine to machine (M2M) communication, che rendono possibile la integrazione dei processi nella supply chain e nella logistica in tempo reale. Lo scopo è di estendere l'integrazione verticale delle applicazioni intelligenti alla intera catena del valore consentendo non solo l'ottimizzazione locale dei passaggi evolutivi del prodotto, ma favorendo il flusso di informazioni dal livello più basso ai livelli superiori per un controllo ottimale dei processi tecnici ed economici attraverso i flussi informativi (Ekins, 2016). La tecnologia informatica è sviluppata all'interno di un quadro concettuale di economia circolare basata sul design di prodotto, produzione secondo un approccio di economia circolare. Paradigmi di produzione convenzionali, come ad esempio la lean production, non sono più ritenuti sufficienti a risolvere i problemi della industria manifatturiera attuale. L'U-Factory rappresenta quindi il modello di produzione autonoma e sostenibile, lavora attraverso la raccolta, lo scambio e l'utilizzo di informazioni in modo trasparente, tramite l'interazione in rete tra uomo, macchine, materiali e sistemi, in qualsiasi luogo e momento. A livello organizzativo emergono queste forme di organizzazione: i) processi di integrazione orizzontale (tra imprese): il loro vantaggio è costituito dalla creazione di reti del valore fra aziende; ii) processi di integrazione digitale end-to-end: il tecnologie digitali si integrano con le tecnologie manifatturiere lungo la catena del valore finalizzando i beni e servizi realizzati alle esigenze dei clienti; iii) realizzazione di sistemi di produzione flessibili e riconfigurabili a livello orizzontale e verticale . Le tecnologie usate per compiere questi processi organizzativi sono due: la prima è l'Information Technology, che rag-

gruppa diverse tecnologie: Internet of Things, Manufacturing, Big Data e Cloud Manufacturing. La seconda, più eterogenea, vicino al layer della Operational Technology, è costituito da tecnologie di advanced human-machine interface, advanced automation e additive manifacturing. Alcune evidenze di questi mutamenti tecnologici sono: i) Robot intelligenti in grado di adattarsi, comunicare e interagire e prendere decisioni autonome o quasi tramite algoritmi di intelligenza artificiale, capaci di lavorare 24h con impiego di interfacce sensoriali uomo-macchina: applicazione robotizzate si stanno diffondendo nei laboratori biotech[3]; ii) Big data. I dati sono spesso considerati la materia prima del XXI secolo; si è stimato che il livello di dati disponibili alle imprese raddoppi ogni anno e mezzo. Laboratori e stabilimenti industriali producono un'enorme quantità di dati che devono essere archiviati elaborati per estrare informazioni fruibili nella ricerca e nella gestione; iii) Nuova qualità della connettività: grazie alla migliorata efficienza di internet la produzione viene semplificata con utilizzo di strumenti interconnessi nelle filiere per la elaborazione dati e trasmissione dei risultati ai richiedenti. Le imprese appartenenti alla industria biotech si differenziano dalle imprese presenti in altri settori manifatturieri, per la loro capacità di assorbimento delle nuove tecnologie combinate e per la maggior flessibilità di adattamento organizzativo. Questo percorso è agevolato dall'elevato contenuto immateriale incorporato nei prodotti/processi, dal largo uso di tecnologie informatiche nelle fasi di R&S, dal trasferimento di informazione in sistemi aperti e interattivi in rete, dallo sviluppo tecnologico maturato in ambienti scientifici. Queste peculiarità della impresa biotech comporta modelli organizzativi complessi basati su reti di collaborazione con altre imprese ed istituzioni (innovation network)[4]. La utilità economica si evince dalla capacità dei prodotti biotech di soddisfare le richieste dei consumatori: i) prodotti medico-farmaceutici atti a migliorare la salute ed il benessere delle persone; ii) agroalimentari atti a migliorare le caratteristiche fisiologiche e nutrizionali di piante e animali, per soddisfare i bisogni emergenti del consumatore; iii) energie rinnovabili per supplire al graduale esaurimento delle fonti fossili; iv) risanamento ambientale attuato con microrganismi o enzimi modificati e dedicati a questi usi. L'industria farmaceutica anticipatrice delle innovazioni in questo settore ha notevolmente aumentato il numero di par-

[3] Il progetto HGP ha richiesto 14 anni per essere completato. Il costo del sequenziamento è stato valutato in poco meno di tre miliardi di dollari. Otto anni dopo, il costo si è ridotto a circa $100.000, poi a $10.000 e, oggi, viene offerto a $100 usando tecniche robotizzate. Questa tecnica permetterà grandi progressi nella medicina personalizzata.

[4] La Federazione Europea delle Biotecnologie definisce le biotecnologie: "l'ambito delle scienze dedicato a sviluppare conoscenze su organismi biologici, cellule, parti o analoghi molecolari, funzionali a sviluppare processi industriali in vari settori". Una definizione più consona alla biotecnologia come industria è fornita dalla Convenzione sulla diversità biologica che definisce la Biotecnologia come coacervo di applicazioni biotecnologiche basate sull'uso di sistemi biologici, organismi viventi o derivati di questi, per produrre o modificare prodotti o processi produttivi per usi svariati in grado di procurare utilità economica

tnership nella R&S, per assorbire gli alti costi delle sperimentazioni cliniche e l'elevato o profilo di rischio che queste attività comportano. L'intreccio fra scienza, tecnologie, produzione e business ha aumentato la diversificazione delle produzioni per i mercati intermedi e finali. Le risorse umane devono possedere competenze scientifiche elevate per partecipare in modo proattivo ai processi di creazione di innovazioni in questo settore in continua evoluzione. Le tecnologie abilitanti (KET) aggiungono ulteriore forza propulsiva al settore, diventano sempre più pervasive e trasversali nelle diverse applicazioni biotech. Il MISE (Ministero per lo Sviluppo Economico) ha individuato l'area tematica nazionale "Salute, alimentazione, qualità della vita" con i seguenti settori:

1 - settore agro-alimentare:
1.1 - sviluppo dell'agricoltura di precisione e dell'agricoltura sostenibile;
1.2 - tecnologie di packaging, conservazione, tracciabilità e sicurezza delle produzioni food;
1.3 - nutraceutica, nutrigenomica e alimenti funzionali;
2 - settore Scienze della vita: articolato nei seguenti sottosettori:
2.1 - active healthy aging: tecnologie per l'invecchiamento e l'assistenza domiciliare;
2.2 - E-health, diagnostica avanzata, medical devices e mininvasività.

Ne derivano tre modelli di riferimento per le applicazioni biotech:

- modelli focalizzati su processi/prodotto: l'impresa è focalizzata su molecole e processi per generare prodotti il cui sviluppo comporta importanti investimenti in termini di tempo e di risorse finanziarie, ma che possiedono le caratteristiche per costituire una fonte di fatturato rilevante;
- modelli focalizzati sulla tecnologia: l'impresa si focalizza sullo sviluppo di un'ampia gamma di prodotti e servizi basati su piattaforme tecnologiche, per velocizzare le fasi di scoperta preclinica, le fasi successivo di sperimentazione clinica, di approvazione del farmaco e commerciale;
- modelli focalizzati sulla conoscenza: l'impresa si focalizza sull'uso di competenze proprie in materia di R&S, produzione e commercializzazione, nella logica di metterle a disposizione di terzi, sotto forma di servizi.

3.2 Quattro criteri di classificazione delle Imprese biotech

Il metodo di classificazione delle imprese biotech è il primo passo per collocarle in un contesto produttivo fondato su criteri metodologici condivisi. Ciò consente di definire: i) i criteri di misura dei risultati ottenuti in ambito patrimoniale, economico e finanziario, ii) la misura della efficienza delle attività produttive e delle tecnologie adottate attraverso appositi indicatori; iii) la scelta delle strategie che giustificano i processi di accumulazione, crescita e competitività; iv) la rilevanza macroeconomica (contributo del settore al PIL, occupa-

zione, investimenti, bilancia commerciale). Non esiste un criterio univoco di classificazione a causa della natura diversificata delle biotecnologie della loro presenza in settori industriali disparati, della natura interdisciplinare delle loro attività e della elevata eterogeneità delle imprese per dimensioni, capitale investito, attività di ricerca ed altro[5]. Gli sviluppi del settore suggeriscono due tipi di biotecnologie: a) le biotecnologie molecolari basate sulla tecnologia del DNA ricombinante; b) lo sviluppo cellulare focalizzata sui microrganismi e sulla micromanipolazione di nuclei e cellule.

Seguendo questo approccio si possono individuare i seguenti criteri di classificazione:

- criterio biologico: basato sulle categorie di organismi usati per applicazioni biotech;
- criterio tecnologico: *processi biotecnologici applicati su scala industriale*;
- criterio delle tipologie d'imprese;
- criterio della specializzazione;
- criterio dei colori: assegnati alle imprese secondo il settore di attività: rosso, verde e bianco.

1) Criterio biologico: gli organismi vengono classificati secondo l'appartenenza e la complessità (regno vegetale, animale, organismi mono o pluricellulare). Questo criterio presenta difficoltà di ordine metodologico sulle tipologie d'impresa. Essendo di natura qualitativa, non è facilmente adattabile alle diverse tecnologie trasversali (i.e modifiche del DNA di batteri e virus per ricostruzione di tessuti, studio di patologie ed altro). Questo criterio individua cinque aree: di specializzazione delle imprese biotech: i) biotecnologia vegetale; ii) biotecnologia animale; iii) biotecnologia dei microrganismi e colonie (virus, batteri, funghi, alghe, altro); iv) biotecnologie delle colture cellulari e cellulari; v) biotecnologie dei sistemi subcellulari (organuli).
2) Criterio delle applicazioni biotecnologiche, derivate da scoperte nelle aree scientifiche della terapia genica, della bioinformatica, dell'ibridazione genica, delle colture tissutali, delle biotecnologie di processo, dei vettori vari e altre tecniche sviluppatesi di recente. Formano delle piattaforme a supporto di applicazioni scientifiche o tecnologiche (Tab. 3.1). Questo approccio è condiviso dall'OCSE che considera la biotecnologia come insieme di tecnologie sviluppate singolarmente o in piattaforme abilitanti per la realizzazione di nuovi prodotti/processi su base biologica per svariate applicazioni.

[5] Per una dettagliata descrizione vedi: https://www.researchgate.net/profile/Igor_Matyushenko/publication/306104175_Modern_Approaches_to_Classification_of_Biotechnology_as_a_Part_of_NBIC-technologies_for_Bioeconomy/links/588b0274aca2727ec11a6001/Modern-Approaches-to-Classification-of-Biotechnology-as-a-Part-of-NBIC-Technologies-for-Bioeconomy.pdf

Tabella 3.1. Criterio di classificazione delle biotecnologie per tipo di tecnologia ed applicazioni

Aree scientifiche-biotecnologiche	*Applicazioni scientifiche e tecnologiche*
Ingegneria genetica, codifica DNA	Scienze omiche, sequenziamento/sintesi/amplificazione del DNA, rDNA e modifica genetica, gene probe, clonazione
Proteine e molecole: blocchi funzionali	Sequenziamento e sintesi di proteine, peptidi, lipidi, glico-ingegneria, proteomica, ormoni, fattori di crescita, ricettori cellulari, ferormoni, segnali molecolari
Colture cellulari e tessutali	Colture cellulari, ingegneria tessutali, manipolazione embrionale, ibridazione, fusione cellulare.
Biotecnologie di processo e biomanifattura	Bioreattori, fermentazione, bio-processo, bio-leaching, bio-desolforazione, decontaminazione, bio-remediation, biofiltrazione, nuovi materiali tipo biopolimeri
Vettori DNA, RNA, KET	Terapia genica, vettori virali, bioinformatica, nano-biotecnologie
Bioinformatica	Trattamento dati di esperimenti su larga scala, monitoraggio banche dati, analisi statistiche applicate, ricerca farmaci

Viene pertanto suggerito di raggruppare le attività svolte in ambito biotecnologico in un unico aggregato industriale denominato "*processi biotecnologici applicati su scala industriale*" che possiedono una rilevanza economica misurata da tre variabili strutturali di settore: fatturato (giro d'affari, ricavi da vendita), occupazione, investimenti. Altre variabili quali concentrazione delle imprese nel settore di appartenenza, brevetti, cluster sono di pertinenza delle imprese. Infatti lo sviluppo economico del settore biotech dipende dal successo di una serie di attività industriali riguardanti l'offerta di beni per l'uomo, le risorse animali e ambientali, il miglioramento a fini nutrizionali e salutistici dei prodotti, lo sviluppo di attività energetiche (bioraffinerie) ai fini del potenziamento energetico da fonti rinnovabili, il riciclo dei gas serra e dei rifiuti. In tal modo si introducono nuovi scenari di sviluppo industriale volti all'economia circolare, alla protezione dell'ambiente e della biodiversità.

3) Criterio della tipologia di imprese. È il criterio tradizionale di classificazione delle imprese secondo la loro figura giuridica: imprese singole o associate estese alle forme più recenti anche informali che si sono diffuse nel settore biotech quali spin off e start up, associazioni in rete, partnership, varie forme di integrazioni orizzontale e verticali funzionali alla realizzazione di catene del valore o per ovviare a imperfezioni ed inefficienze di mercato, imprese ibride, organizzazioni gerarchiche ed alto.
4) Criterio del livello di specializzazione. Questo criterio, adottato dall'OCSE prevede una specializzazione per funzioni che verrà discusso ampiamente.
5) Criterio dei colori è stato proposto nel 2003 da Colwell e adottata da Ernst

& Young per classificare le imprese biotech per colori (Da Silva, 2004) [6]. che indicano i settori elettivi di attività biotech (Fig 2.5) Originariamente erano stati individuati dieci colori, ognuno corrispondente ad uno specifico settore di attività produttiva, successivamente sono stati ridotti a cinque con una breve descrizione che si riporta di seguito.

i) Biotecnologie rosse. Sono rappresentate da imprese che svolgono attività nell'area medico-farmacologica. Vengono individuate le seguenti applicazioni terapeutiche: Terapeutici: sviluppo di farmaci e altri approcci terapeutici, come le terapie basate su geni o cellule; Tecnologie e servizi per la "scoperta farmaci": sintesi, ottimizzazione e caratterizzazione dei farmaci candidati, sviluppo di saggi e attività di screening e validazione sui farmaci; Somministrazione farmaci: tecnologie per veicolare i farmaci ad un sito specifico mediante ottimizzazione dell'assorbimento e distribuzione del farmaco (materiali avanzati, liposomi, anticorpi, terapia cellulare, ed altro); Ingegneria tissutale (altrimenti detta medicina rigenerativa): sostituti biologici per la ricostruzione o il ricambio di tessuti o funzioni organiche, ottenuti attraverso l'uso di cellule staminali e di altre terapie cellulari, nuovi biomateriali e fattori di crescita; Diagnostica molecolare: test e metodi basati sul DNA/RNA per la diagnosi, prognosi e predisposizione ad una malattia, per l'analisi di meccanismi patogeni e per test di paternità (non sono considerati i classici approcci immuno-diagnostici). Usando le nuove biotecnologie applicate alla medicina e farmacia, basate sull'rDNA, genomica, bioinformatica, HTS, tecnologie abilitanti (KET) ed altre, vengono sperimentati nuovi farmaci o antibiotici, per curare patologie, produrre vaccini e antibiotici di nuova generazione, sviluppare nuove applicazioni di medicina rigenerativa, terapia genica, clonazione e cellule staminali.

ii) Biotecnologie verdi (green biotech). Sono tecnologie impiegate da imprese operanti nel settore agricolo-alimentare. Esse utilizzano moderni metodi biotecnologici per migliorare la produzione di organismi vegetali, la resistenza a trattamenti fitoiatrici, patologie vegetali, insetti, per migliorare la qualità degli alimenti (nutraceutica), per la farmaceutica molecolare (produzione di farmaci ida piante geneticamente modificate), test per la rilevazione di ingredienti/contaminanti nei prodotti alimentari, specializzare colture vegetali (biomasse) nella produzione di energie rinnovabili. L'impiego di piattaforme genomiche vegetali ad elevata efficienza e la preparazione delle materie prime, con particolare riferimento alla possi-

[6] Le imprese il cui core business è rappresentato da attività biotech vengono indicate come "pure biotech". Il rilevamento è fatto sottoponendo alle imprese biotech un questionario da parte di Assobiotech ed i dati rilevati sono armonizzati con la classificazione internazionale OCSE consentono di effettuare il confronto fra il biotech italiano e quello dei principali paesi europei. (BioinItaly report 2010).

bilità di sovrapproduzione e/o induzione della sintesi dei componenti di interesse nella pianta e alla successiva estrazione e valorizzazione garantisce interessanti prospettive di sviluppo delle colture agricole industriali. In particolare, grazie ai recenti sviluppi sul sequenziamento di molte specie agronomiche e di sistemi modello, è possibile ipotizzare lo sviluppo di applicazione tecnologiche quali la marker assited selection (MAS) e la targeting Induced Local Lesions in Genomes (TILLING), in grado di accelerare i processi di miglioramento genetico.

iii) Biotecnologie bianche (applicazioni industriali). Sono usate dalle imprese che usano moderni metodi biotecnologici per la produzione e lavorazione di prodotti chimici, materiali e carburanti, incluse le tecnologie di "bio-remediation" per la bonifica ambientale. Sono usate in ambito industriale per rimozione di contaminanti chimici mediante l'impiego di microorganismi, risanamento ambientale, produzione di brick molecolari, biopolimeri ed altro. Queste applicazioni rappresentano un'alternativa ai prodotti realizzati dall'industria chimica.

iv) Biotecnologie blu. Raggruppano le applicazioni delle biotecnologie marine (acquacoltura, allevamento ittico, biodiversità, inquinamenti, ecc.). Interessanti prospettive di sviluppo si registrano nella selezione e sviluppo di microrganismi specializzati nelle funzioni di produzione di proteine, oli e brick industriali, con particolare riferimento alla versatilità dei substrati/nutrienti utilizzabili, alla stabilità genetica, alle caratteristiche associate alla formazione di prodotti secondari, alla possibilità di sviluppo di processi di riciclo, alle caratteristiche fisiologiche (massima velocità di crescita, richieste di ossigeno, temperatura ottimale di crescita, pH, ecc.) ed alla disponibilità di manipolazione genetica, metabolica e fisiologica. In particolare queste ultime sono molto importanti in relazione alla possibilità non solo di produrre proteine eterologhe di interesse, ma anche e soprattutto di migliorare le proprietà dell'organismo stesso grazie alla introduzione di nuove funzioni per l'utilizzo di substrati alternativi, per facilitare la purificazione del prodotto, per ottenere nuovi prodotti, per aumentare le rese di conversione substrato/prodotto, per ridurre la produzione di prodotti secondari, per ridurre la richiesta di energia associata al processo produttivo, per ridurre la quantità di CO_2 rilasciata in atmosfera.

v) Genomica, proteomica e tecnologie abilitanti (KET o GPTA). In questo gruppo sono classificate le biotecnologie che per la loro pervasività sono diffuse in tutti i settori biotech. Tali conoscenze sono usate dalle imprese biotech, singolarmente o in combinazione su piattaforme. Includono le attività derivate dalla genomica (analisi della struttura e funzioni dei geni), dalla proteomica (analisi di espressione, struttura, modificazioni post-traduzionali, interazione e funzione di proteine), dalle tecnologie

bioinformatiche, biochips e altri strumenti collegati alle biotecnologie. L'area delle nano-biotecnologie, data la sua trasversalità e rilevanza in termini di potenziale di sviluppo, è analizzata separatamente. Sono state, pertanto, individuate le imprese che operano nel settore delle nano-biotecnologie in modo dedicato (definizione "core nanobio") o che hanno almeno un'area di ricerca in quest'area (nanobio).

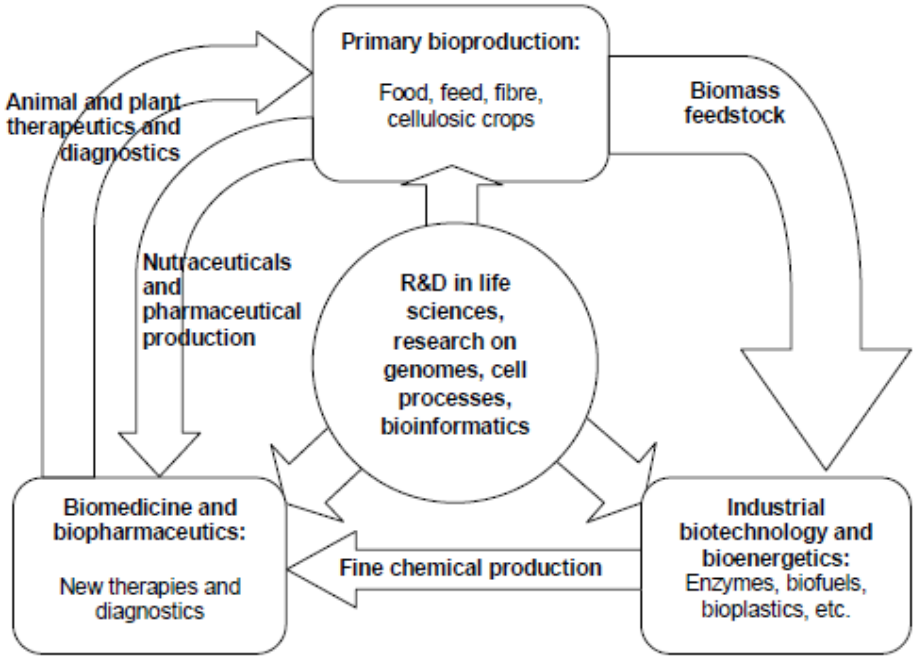


Figura 3.1. Ripartizione delle attività per settori biomedicina (rosso), primario (verde), industria (grigio)

3.3 Risultati dell'inchiesta sull'analisi per settori[7]

L'analisi è ispirata al rapporto BioinItaly che riporta la situazione annuale della industria biotech. Il settore Red è caratterizzato da una intensa attività di ricerca. Le 344 imprese che operano in Italia nel settore delle biotecnologie applicate alla salute (2020) rappresentano oltre la metà delle imprese biotech (52%); detengono la leadership del fatturato, occupazione e investimenti. Le imprese, che impegnano il 75% o più dei propri costi totali di ricerca in attività biotech sono 183, di cui 161 a capitale italiano. Il comparto salute genera una quota preponderante del fatturato, corrispondente a oltre 8,5 miliardi di € (74% del totale) con una percentuale di investimenti pari al 91% del totale e con un impiego in

[7] Vedi BioinItaly varie annate.

addetti pari al 76% del totale. Sono 314 i progetti presenti nella pipeline realizzati dalle imprese a capitale italiano, di cui 80 circa in fase di discovery, 145 in fase di sviluppo preclinico e 90 in fase di sviluppo clinico (anno di riferimento: 2018). I notevoli investimenti in ricerca adempiono allo scopo di creare continuamente prodotti nuovi o innovativi per soddisfare la domanda di terapie, farmaci, trattamenti estetici, cosmetica, benessere per la terza età e per l'infanzia, un mercato in continua crescita. Il mercato viene rifornito da: grandi gruppi biotech multinazionali che operano nel medicale e nel farmaceutico, a cui spesso partecipano corporate venture capital di soggetti con elevata propensione al rischio, finanziate dal crowdfunding, dai business angel e fondi pubblici destinati alla creazione in larga parte di start up. Una condizione per stringere accordi collaborativi con imprese leader e/o accedere al network della finanza innovativa (venture capital, private equity) è il possesso di un portafoglio brevetti «di qualità», in grado di attenuare le asimmetrie informative tra i partner causate dalla mancanza di informazioni sui progressi nelle attività di R&S. Quasi un'impresa su due a controllo italiano che .sviluppa biotecnologie è la risultante di uno spin-off e nell'80% dei casi è finanziata da Istituzioni pubbliche di ricerca.

Le biotecnologie rosse sono caratterizzate da una distribuzione territoriale delle imprese prossime ai centri universitari di ricerca medico-farmaceutica. Queste concentrazioni rappresentano i cluster il cui sviluppo è assicurato dalla presenza di strutture di supporto quali Parchi Scientifici e Tecnologici (PST), incubatori, spin-off della ricerca pubblica che rappresentano un sistema hub molto coeso di innovazioni e specializzazioni territoriali assai diversificate nelle diverse regioni italiane. Gli spin-off industriali concentrano la loro attività soprattutto nel settore della salute umana e della chimica verde, mentre assai più trasversale appare lo sviluppo degli spin-off originati da Istituzioni pubbliche di ricerca. L'analisi delle modalità messe in atto dalle imprese biotech in Italia per lo sviluppo di attività di R&S, mette in luce il ruolo strategico che, accanto all'utilizzo delle risorse interne, rivestono i rapporti di collaborazione con la ricerca pubblica e le altre imprese fornitrici di risorse complementari. La ricerca è essenzialmente basata su conoscenze derivate dagli sviluppi delle scienze omiche da cui derivano applicazioni in aree disparate: i) analisi dei geni (genomica) e delle loro funzioni (genomica funzionale); ii) analisi dell'RNA (trascrittomica e studio dei virus per applicazioni medico-farmaceutiche); iii) analisi delle proteine ottenute da tRNA (proteomica); iv) metaboliti prodotti all'interno dell'organismo (metabolomica). Altre ricerche sono dedicate alle interazioni tra queste molecole (interattomica) e tra queste molecole ed i microrganismi della flora intestinale (microbiomica) o dell'ambiente (infettivoma/infettivomica), analisi degli alimenti (nutraceutica e nutribiomica) e l'ambiente in generale (ambientoma/ambientomica), nonché modificazioni indotte da tali interazioni sul DNA (epigenomica). Ciclo di vita, onerosità della ricerca, obsolescenza e fallimenti

di numerosi progetti che non raggiungono il mercato aumentano il rischio che srichiede la disponibilità di finanziamenti per ricerche di lungo periodo. Per uno studio di fattibilità dei progetti vengono usati diversi modelli consolidati e adattati alla specificità di contesto come la costituzione di start up e spin off. Queste imprese rappresentano la componente innovativa dello sviluppo biotech, mentre le fonti di finanziamento, la catena del valore, le cinque forze di Porter, le piattaforme tecnologiche, i modelli di business, la connessione in rete sono gli strumenti che assicurano l'innovazione della catena del valore biotech. L'innovazione richiede la protezione della proprietà intellettuale delle scoperte particolarmente importante in questo contesto dove il successo della ricerca richiede un imponente investimento in risorse materiali e immateriali. Pertanto l'impresa deve disporre di una struttura dedicata allo svolgimento di pratiche burocratiche richieste per la presentazione di brevetti all'ufficio dedicato.

Biotecnologie verdi. Sono 50 le imprese censite (9% del totale delle imprese biotech), tutte caratterizzate da un impegno notevole in attività di R&S. L'80% delle imprese sono classificate piccole o microimprese che producono un fatturato ragguardevole di 900 milioni di euro. Il 64% delle imprese si occupa di miglioramento della qualità dei prodotti alimentari, della produttività delle specie vegetali, della resistenza a patogeni e dell'adattamento ai cambiamenti climatici. Il 36% delle imprese si occupa di veterinaria e miglioramento delle produzioni animali. Le attività principali svolte dalle imprese green biotech possono così essere sintetizzate: diagnostica e caratterizzazione molecolare; ricerca e sviluppo con l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare; produzione di bioagrofarmaci, biostimolanti e biofertilizzanti; sperimentazione di campo di varietà vegetali e biomateriali con tecniche CRISP; miglioramento genetico (breeding e CRISP) di varietà vegetali per miglioramento qualità e resistenza alle patologie (vite); terapie veterinarie avanzate. Nel 2017 si è osservato una significativa apertura della ricerca pubblica italiana, impegnata in un vasto e ben focalizzato piano di ricerca e sviluppo basato sulle più avanzate biotecnologie applicate al miglioramento genetico vegetale (Plant Breeding Innovation). Questo piano rappresenta un punto di svolta da cui far ripartire l'intera ricerca, soprattutto nella genetica agraria e nel miglioramento varietale, nel contesto di una logica di innovazione che comprende l'integrazione delle scienze della vita con quanto può offrire la prospettiva parallela dell'agricoltura di precisione. Nelle imprese dedicate alla R&S biotech, tutte a capitale italiano, si registra un aumento di più del 50% degli investimenti rispetto ai due anni precedenti.

Biotecnologie bianche (o grigie): sono le biotecnologie dedicate a processi industriali ed ambientali dalle quali è possibile ottenere prodotti ad alto valore aggiunto con una maggiore efficienza in termini di costi di produzione e di sostenibilità ambientale, e soluzioni di processo facilmente biodegradabili, che richiedono un minor consumo di acqua e fonti fossili e generano una minor

quantità di rifiuti durante il proprio ciclo produttivo. I campi di applicazione delle biotecnologie industriali sono numerosi spaziando dalle biotrasformazioni mediante catalisi enzimatica, per la riqualificazione di processi industriali tradizionali, alla preparazione di composti chimici per fermentazione, alla produzione di bioplastiche, al biorisanamento, alla diagnostica ambientale, produzione di bioenergia, alla cosmetica, alla nutraceutica e alla nutrigenomica. L'applicazione di queste tecniche può permettere di innovare settori maturi come quelli delle materie prime usate per la produzione di energia e biopolimeri compatibili con i principi di sostenibilità ambientale, economica e sociale che sono di competenza della bio-economia. Operano in questo settore 161 imprese biotecnologiche, corrispondenti al 28% del totale delle imprese. Il fatturato del settore sfiora i 2 miliardi di euro, registrando una crescita del 16% per le imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano rispetto a quanto rilevato per il 2017. Gli investimenti in R&S biotech registrano un +44% rispetto al biennio precedente (2017).

In sintesi le imprese rosse e verdi adottano in più del 50% dei casi modelli focalizzati sul prodotto, con sviluppo e commercializzazione di molecole o prodotti realizzati dalle attività di R&S interne alla loro organizzazione. Le imprese bianche si caratterizzano per l'adozione di modelli orientati all'uso di tecnologie di bonifica e rigenerazione ambientale, focalizzandosi sullo sviluppo di nuove piattaforme tecnologiche per sviluppare processi alternativi e più efficienti a livello della catena del valore. Le imprese GPTA utilizzano moderni metodi biotecnologici nell'ambito delle discipline "omics" (genomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica, ecc.), key enabling technologies, bioinformatica, systems biology, biochip, biosensori; ricerca di base. Una caratteristica comune ai diversi settori di applicazione è la trasversalità delle tecnologie utilizzate in combinazione e sviluppate con collaborazioni in rete spesso appartenenti a cluster. L'intensificazione dei network in particolare con i centri di ricerca consente all'impresa di valorizzare le proprie competenze per sviluppare prodotti e servizi. Questa tendenza è molto spiccata tra le imprese white, alle quali i gruppi industriali tradizionali si rivolgono sempre più spesso per migliorare i processi produttivi.

3.3.1 Classificazione delle imprese biotech per attività economiche: Criterio ATECO-Istat

La classificazione delle attività economiche svolte dalle imprese biotech secondo il criterio ATECO dell'Istat è stata adottata dall'Istituto Nazionale di Statistica italiano (ISTAT) uniformato al criterio di classificazione NACE della UE ed al criterio ISIC (Classificazione internazionale tipo per industrie di tutti i rami d'attività economica delle Nazioni unite) diffusi a livello mondiale. Un'at-

tività è definita economica quando le risorse utilizzate per il suo svolgimento (beni d'investimento, lavoro, tecniche industriali o prodotti intermedi) vengono combinate per produrre beni o servizi specifici di utilità commerciale. Quindi un'attività economica ha come requisiti essenziali la presenza di risorse produttive fisiche e immateriali, tecnologie caratterizzanti la combinazione delle risorse in attività produttive e l'ottenimento di risultati economici derivati dalla realizzazione di beni o servizi. Attualmente è in uso la versione ATECO 2007, entrata in vigore dal 1º gennaio 2008, sviluppata dall'Istat in collaborazione con esperti delle pubbliche amministrazioni coinvolte nell'attività di classificazione delle unità produttive e di numerose associazioni di produttori. L'obiettivo era di classificare le imprese secondo il tipo di attività economica svolta, tenendo conto delle specificità della struttura produttiva italiana ed individuare criteri di classificazione per le imprese che svolgono attività particolarmente rilevanti nel nostro Paese. Risente dei limiti di una classificazione formulata per un sistema manifatturiero maturo mentre nel settore biotech operano imprese prevalentemente giovani che usano tecnologie di recente sviluppo, svolgono attività di R&S, attività produttive e di servizi vari con approcci progettuali molto diversi dal manifatturiero tradizionale. Una seconda osservazione concerne la collocazione delle imprese biotech nella sezione Attività Professionali, Scientifiche e Tecniche; ciò fa presupporre che le attività biotech siano prevalentemente di tipo "science and knowledge based" un approccio valido negli anni '80 quando questa industria era ancora allo stato nascente. Oggi molte attività sono diventate di routine, adottate in diversi comparti del manifatturiero e contribuiscono alla implementazione della produttività di tecnologie applicate, che in origine caratterizzate dalla R&S, si sono evolute verso uno stadio più maturo, fornendo applicazioni a diversi tipi di imprese collegate al biotech. Un elemento che complica la classificazione è l'ibridazione fra tecnologie che genera la integrazione di processi comuni a diversi comparti industriali, di conseguenza un'impresa può svolgere una o più attività economiche descritte in una o più categorie ATECO (Tab. 3.2). L'attività principale di un'unità statistica a cui è stato assegnato il codice ATECO è quella che maggiormente contribuisce al valore aggiunto totale di tale unità. L'attività principale è identificata secondo il metodo top-down e non necessariamente incide per il 50% e oltre del valore aggiunto totale dell'unità. Un'attività secondaria è una qualsiasi altra attività svolta dall'unità, i cui prodotti sono beni o servizi da destinare a terzi, il cui valore aggiunto deve essere inferiore a quello dell'attività principale. Va fatta una ulteriore distinzione tra attività principali e secondarie da un lato e attività ausiliarie dall'altro. Le attività ausiliarie, di supporto sia alle attività principali che secondarie sono: contabilità, trasporto, magazzinaggio, acquisti, promozioni commerciali, riparazione e manutenzione ed altre. Riteniamo siano da approfondire ulteriormente i principi metodologici che consentono un'allocazione più coerente degli

elementi nelle varie categorie della classificazione eventualmente adottando i criteri dell'OCSE. Il metodo ATECO adotta una classificazione gerarchica basata su un codice alfa-numerico che identifica l'attività economica: la lettera identifica il macrosettore economico (nel caso in esame M), mentre i numeri (da due fino a sei cifre) rappresentano le specifiche articolazioni delle attività a livelli di dettaglio sempre più articolati. Le attività economiche sono raggruppate, dal generale al particolare, in sezioni (lettera), divisioni (2 cifre), gruppi (3 cifre), classi (4 cifre), categorie (5 cifre) e sottocategorie (6 cifre).

L'ISTAT identifica col codice 72 la divisione che comprende le imprese che svolgono attività di ricerca scientifica e sviluppo di prodotti realizzati in laboratori gestiti da imprese, dipartimenti di Università, Centri di Ricerca pubblici e privati e progressivamente specifica con l'aggiunta di codici numerici le attività svolte in campo biotecnologico. Sebbene le attività svolte dalle imprese biotecnologiche rientrino nella divisione 72, ci sono altri settori che possono essere interessati ad attività biotecnologiche come, ad esempio, la divisione 21: Fabbricazione di prodotti farmaceutici di base e di preparati farmaceutici. Pertanto questo settore produttivo è piuttosto un meta-settore che comprende le attività svolte da imprese appartenenti a diversi settori produttivi per il quale sono stati sviluppati altri criteri di classificazione. Di seguito vengono riportati e discussi i codici relativi alle attività di ricerca scientifica e tecnologica tipicamente svolte dalle imprese biotech. Queste attività articolate in attività professionali, scientifiche e tecniche si articolano su tre livelli:

1) Ricerca di base. Le imprese biotech sono definite science based poiché utilizzano conoscenze sperimentali o teoriche per acquisire nuove conoscenze su fenomeni e fatti sperimentali osservati. Sono attività prevalentemente teoriche deputate a formulare e verificare ipotesi, a costruire teorie e leggi comportamentali, a sviluppare le proprietà dei fenomeni osservati. Le nuove conoscenze prodotte non hanno, in genere, ancora sviluppato una specifica applicazione tecnologica poiché l'obiettivo è incrementare il bagaglio di nuove conoscenze di interesse generale (ad esempio nanotecnologie, genomica, cellule staminali ed altro) per realizzare scoperte radicali o incrementali applicabili ad un processo/prodotto biotech. I soggetti partecipanti sono rappresentati dalle università, dai centri e laboratori di ricerca pubblica e privata, ecc. I beneficiari sono la comunità scientifica e le imprese con dotazioni di impianti in grado di sviluppare la tecnologia.
2) Ricerca applicata consiste nel finalizzare la ricerca teorica ad applicazioni tecnologiche con lo scopo di acquisire nuove conoscenze su specifiche applicazioni che possono fornire soluzioni per problemi concreti. Si svolge in laboratorio e sul campo ed il risultato è la realizzazione di modelli e prototipi in grado di evidenziare vantaggi tecnici ed economici come, ad esempio, il risparmio di risorse, lavoro, e la semplificazione del processo produttivo

tramite automazione oppure la realizzazione di nuovi prodotti realizzabili rispetto alla tecnologia precedente. Negli Stati Uniti è finanziata per quasi il 70% dai privati.

3) Sviluppo sperimentale è il lavoro sistematico, basato sulle conoscenze esistenti acquisite attraverso la ricerca e/o l'esperienza pratica, condotto al fine di produrre, sviluppare nuovi materiali, prodotti, apparecchi, processi, sistemi e servizi per migliorare la produttività di quelli già esistenti. Le attività di ricerca e sviluppo sperimentale, incluse in questa divisione, sono suddivise in due ulteriori categorie: scienze naturali e ingegneria da una parte; scienze sociali e umanistiche dall'altra. La sperimentazione scientifica si occupa della messa a punto dei prototipi attraverso centri di ricerca, enti e stazioni sperimentali, ditte private, multinazionali. Gli investitori sono le ditte produttrici di strumenti, reagenti, materiale genetico, sementi. I finanziamenti consistono in investimenti pubblici, e investimenti privati di vario tipo. I beneficiari sono le comunità scientifica, ditte produttrici, privati ed i risultati attesi sono la messa a punto di prototipi, verifiche di stabilità delle performance produttiva, tecniche sperimentali e metodi di analisi, verifica ereditarietà e stabilità dei caratteri. Gli stakeholder sono i centri di ricerca, enti e stazioni sperimentali, ditte private, multinazionali, altre categorie di investitori. Il finanziamento deriva da venture capital, private equity, fondi sovrani, capitale azionario. I risultati attesi elaborazione di nuovi prodotti e processi. Il quadro sinottico della tabella 3.2 riporta le applicazioni Biotech Industriali su larga scala raggruppate in dieci categorie classificate con codici ATECO fino a 6 cifre di prodotti biotech:
   - prodotti da attività biologica: enzimi, anticorpi, acidi nucleici, virus e batteri modificati ed altro;
   - sistemi bio-analitici: immuno-diagnostici, sonde DNA, kit diagnostici per la salute, l'alimentazione e per l'ambiente);
   - vettori energetici: biogas, bio-etanolo, biodiesel, bio-butandiolo ed altro;
   - ausiliari per estrazione e lavorazione di miscele di idrocarburi fra i quali sono inclusi i bio-surfattanti, oil water, coalwater ed altro;
   - prodotti biologici alternativi ai prodotti chimici: bio-fitofarmaci, etc.;
   - antibiotici e intermedi per l'industria farmaceutica;
   - prodotti per l'alimentazione, per la mangimistica, ed altro;
   - prodotti per il bio-risanamento, la bio-diagnostica ambientale e merceologica in genere;
   - prodotti per la protezione e il trattamento rigenerativo di manufatti artistici;
   - prodotti ottenuti dal riciclo di materiali di scarto es. PHA derivati da siero di latte, sottoprodotto della caseificazione ed altre fonti di carbonio.

Tabella 3.2. Codici di classificazione ATECO delle attività biotech secondo una struttura gerarchica a sei livelli

Settore	*Cod ATECO 07*
FILIERA INDUSTRIALE	
FABBRICAZIONE DI GAS INDUSTRIALI	20.11
FABBRICAZIONE PRODOTTI FARMACEUTICI DI BASE E DI PREPARATI FARMACEUTICI	21
di cui: Fabbricazione di apparecchi elettromedicali (incluse parti staccate e accessori)	21.1
di cui: Fabbricazione di altri strumenti per irradiazione ed apparecchiature elettroterapeutiche	21.2
FABBRICAZIONE STRUMENTI PER IRRADIAZIONE, APPARECCHIATURE ELETTROMEDICALI ED ELETTROTERAPEUTICHE	26.6
di cui: Fabbricazione di apparecchi elettromedicali (incluse parti staccate e accessori	26.60.02
di cui: Fabbricazione di altri strumenti per irradiazione ed altre apparecchiature elettroterapeutiche	26.60.09
FABBRICAZIONE DI STRUMENTI E FORNITURE MEDICHE E DENTISTICHE	32.5
di cui: Fabbricazione di mobili per uso medico, apparecchi medicali, materiale medicochirurgico e veterinario, di apparecchi e strumenti per odontoiatria	32.50.1
di *cui: Fabbricazione di protesi dentarie (inclusa riparazione*)	32.50.2
di cui: Fabbricazione di protesi ortopediche, altre protesi ed ausili (inclusa riparazione)	32.50.3
di cui: Fabbricazione di lenti oftalmiche	32.50.4
di cui: Fabbricazione di armature per occhiali di ognii tipo; montatura in serie di occhiali comuni	32.50.5
RIPARAZIONE E MANUTENZIONE DI APPARECCHIATURE ELETTRONICHE ED OTTICHE	33.13
di cui: Riparazione e manutenzione di apparecchi elettromedicali, di materiale medico-chirurgico e veterinario, di apparecchi e strumenti per odontoiatria	33.13.03
INTERMEDIARI NEL COMMERCIO SPECIALIZZATI IN ALTRI PRODOTTI	46.18
COMMERCIO	
di cui: Intermediari del commercio di prodotti farmaceutici e di cosmetici	46.18.3
COMMERCIO ALL'INGROSSO DI PRODOTTI FARMACEUTICI	46.46
COMMERCIO AL DETTAGLIO DI MEDICINALI IN ESERCIZI SPECIALIZZATI	47.73
COMMERCIO AL DETTAGLIO DI ARTICOLI MEDICALI E ORTOPEDICI IN ESERCIZI SPECIALI	47.74
RICERCA E SVILUPPO SPERIMENTALE NEL CAMPO DELLE BIOTECNOLOGIE	72.11
Sezione - ATTIVITÀ PROFESSIONALI, SCIENTIFICHE E TECNICHE	M
Divisione - RICERCA SCIENTIFICA E SVILUPPO	72
Gruppi - Ricerca e sviluppo sperimentale (R&S) nel campo delle scienze naturali e dell'ingegneria; la R&S comprende la ricerca di base, la ricerca applicata e lo sviluppo sperimentale nel campo delle ...scienze naturali e dell'ingegneria.	72.1
Classi - Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle biotecnologie	72.11

Categorie - Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle biotecnologie;	72.11.0
Sottocategorie Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle biotecnologie.	72.11.00
Altre attività di ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle scienze naturali e dell'ingegneria	72.19
(R&S) sperimentale nel campo delle altre scienze naturali e dell'ingegneria	72.19.09
SERVIZI SANITARI E TERMALI	
ASSISTENZA SANITARIA	
di cui: Servizi ospedalieri 86.	86.1
di cui: Servizi di studi medici e odontoiatrici 86.2	86.2
di cui: Altri servizi di assistenza sanitaria	86.3
SERVIZI DI ASSISTENZA SOCIALE RESIDENZIALE	87
di cui: Strutture di assistenza infermieristica residenziale	87.1
di cui: Strutture di assistenza residenziale per persone affette da ritardi	87.2
di cui: Strutture di assistenza residenziale per anziani e disabili	87.3
di cui: Altre strutture di assistenza sociale residenziale	87.9
SERVIZI DEI CENTRI PER IL BENESSERE FISICO	96.04
di cui: Stabilimenti termali	96.04.02

3.3.2 Classificazione delle attività biotech secondo il criterio del MIUR[8]

Il criterio di classificazione del MIUR distingue quattro tipi di imprese:
1) imprese biotecnologiche propriamente dette;
2) imprese biotecnologiche di fermentazione;
3) imprese farmaceutiche o agrochimiche con rilevanti interessi biotecnologici;
4) imprese di servizi.

Le imprese del primo gruppo sviluppano attività di ricerca e sviluppo prevalentemente per conto proprio (in un numero inferiore su commessa per conto terzi) e in genere non si occupano di commercializzazione prodotti. Esse utilizzano tecniche biologiche moderne (biotecnologie) per sviluppare prodotti o servizi collocati in diversi settori e canali di mercato. Non si configurano come imprese di distribuzione di prodotti, infatti quest'attività viene affidata a terzi specializzati nella commercializzazione di medie e grandi dimensioni con marchio affermato. Lo scambio avviene secondo varie forme di partecipazione: dalla cessione del prodotto a prezzo concordato, alla partnership con condivisione dei margini di mercato, alla licenza con cessione di parte dei guadagni, alla integrazione verticale (FIPCO, caso della distribuzione di prodotti farmaceutici delle Big Pharma venduti col proprio marchio).

Le imprese del secondo gruppo utilizzano organismi viventi e tecnologie innovative per produrre beni utili per l'uomo. Le imprese biotecnologiche di

[8] Ministero Università e Ricerca Scientifica-Osservatorio settore chimico.

fermentazione sono un punto di forza della industria biotech italiana. Sono distinte dalle grandi imprese farmaceutiche, agroalimentari o industriali ed il loro sviluppo è iniziato a partire dagli anni '50 con la scoperta degli antibiotici da tecnologia di coltura sommersa. I notevoli progressi compiuti hanno permesso di utilizzare le stesse tecnologie per produrre altre importanti sostanze quali amminoacidi, vitamine, steroidi, alcaloidi, enzimi. Secondo i modelli di sviluppo del settore esse sono state cedute dall'impresa madre attraverso operazioni di M&A (fusioni ed acquisizioni), o di spin off creando delle società autonome. Questo è particolarmente diffuso in Italia, meno per gli USA, Francia, Germania e Inghilterra.

Al terzo gruppo appartengono alcune imprese che operano nei settori farmaceutico, agroalimentare e agrochimico che svolgono attività appartenenti al quadro classificatorio più sopra riportato

Alle imprese del quarto gruppo appartengono imprese definite "service provider" in quanto offrono servizi e consulenze nel settore delle biotecnologie ed affini quali impiantistica, strumentazione, materiali specialistici (terreni colturali, vettori, plasmidi, apparecchiature, ed altro).

Queste quattro tipologie possono ricadere in due macro-gruppi:

1) imprese integrate (farmaceutiche, agroalimentari, chimiche, etc.) che utilizzano ai loro fini produttivi o di ricerca e di controllo le biotecnologie. Queste imprese sono dedicate alla realizzazione di prodotto (product based).
2) imprese specializzate o piccole imprese biotecnologiche costituite per applicare specificamente le biotecnologie. Queste imprese sono basate sulle tecnologie (technology based).

3.3.3 Classificazione delle attività biotech secondo il criterio OCSE (sin. OCDE) [9]

Secondo la classificazione proposto dall'OCSE diffuso a livello europeo, le imprese biotech vengono raggruppate secondo le attività svolte nel settore biotech (vedi attività elencate dall'OCSE). Viene fornito un quadro il più possibilmente esaustivo delle imprese che svolgono attività biotech, delineando le principali caratteristiche strutturali tecnologiche e modalità di innovazione. L'OCSE intende realizzare statistiche armonizzate a livello internazionale avvalendosi di tutte le fonti dati disponibili.

L'OCSE ripartisce le attività biotech in dieci gruppi:

1) Derivate da tecniche di bioingegneria (rDNA), biocatalisi, biosintesi, biosensori: genomica, farmaco-genetica, sonde geniche, ingegneria genetica, editing genetico: sequenziamento / sintesi / amplificazione del DNA, ingegneria genetica, RNA, profilazione dell'espressione genica ed uso della tecnologia antisenso; trattamento di cellule vive;

[9] Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico.

2) Produzione di Proteine e altre molecole (blocchi funzionali): ingegnerizzazione di proteine peptidi, oligonucleotidi, monoclonali (inclusi ormoni di grandi molecole), isolamento e purificazione delle proteine, segnalazione, identificazione dei recettori cellulari sequenziamento / sintesi proteica / peptidica, ingegneria lipidica; proteica, proteomica, ormoni e fattori di crescita, recettori cellulari / segnali / feromoni.
3) Produzione di Cellule, colture tissutali ed ingegneria: coltura cellulare / tessutale (inclusi scaffold e ingegneria biomedica), ingegneria tissutale, ibridazione, fusione cellulare, vaccini/stimolatori immunitari, manipolazione di embrioni.
4) Attività dedicate alle Biotecnologie di processo: bioreattori, fermentazione, bioprocessi, bioleaching, lisciviazione, trattamento materiali ligno-cellulosici, biobleaching, biodesolforazione, bonifica ambientale e biofiltrazione.
5) Attività dedicate alla manipolazione di Organismi subcellulari: terapia genica, vettori virali, Vettori genici e RNA.
6) Bioinformatica per la costruzione di database su genomi, sequenze proteiche; modellizzazione di processi biologici complessi, compresa la biologia dei sistemi, l'analisi combinatoria.
7) Nanobiotecnologie: applicazione degli strumenti e dei processi di nano/micro fabbricazione di dispositivi per lo studio di biosistemi e applicazioni nella somministrazione di farmaci e nella diagnostica, ed altro.
8) Metabolomica/metabolismo: identificazione e analisi dei metaboliti e delle loro interazioni Systems biology: Modelling whole biological systems and sub-systems for purposes of research, predictive medicine and nutrition (nutrigenomics).
9) Ingegnerizzazione: biologia sintetica di cellule intere.
10) Biomimetici: controllo biologico dei parassiti; biocorrosione / biodegradazione.

A seconda del livello di intensità delle attività sviluppate dalle imprese biotech in uno dei dieci settori illustrati sopra si distinguono le seguenti tipologie d'impresa:

1) imprese non specializzate ma coinvolte in almeno un'attività classificata biotech;
2) imprese biotech attive: < 50% dell'attività svolta di tipo biotech;
3) imprese biotech dedicate: > 50% dell'attività svolta è di tipo biotech.

La classificazione biotech proposto dall'OCSE colma le lacune della classificazione (ATECO)[10]; e viene condivisa da Istat, Enea[11], CNBBSV (Comitato

[10] A partire dal 1° gennaio 2008 l'Istat ha adottato la classificazione delle attività economiche Ateco 2007, che costituisce la versione nazionale della nomenclatura europea Nace Rev. 2, pubblicata sull'Official Journal il 20 dicembre 2006 (Regolamento (CE) n.1893/2006 del PE e del Consiglio del 20/12/2006).

[11] In Italia l'indagine ENEA sulle imprese biotecnologiche è stata avviata a partire dal 2009 in versio-

nazionale per la biosicurezza, biotecnologie per le scienze della vita presso la Presidenza del Consiglio dei ministri) e ICGB (Internal Co-ordination Group for Biotechnology).

Tabella 3.3. Fonti di informazioni del settore Biotech Italia

Denominazione	**Enti promotori**	**Estensione territoriale**	**Numero unità osservate**
Italian Biotech Data Base (IBD)	Investinitaly (SI, ICE)	Nazionale	438
Annuario della Biotecnologia Italiana	Lamark	Nazionale	295
Italian Biotechnology Directory	Provincia di Milano, Biopolo, IFOM, Assobiotec, Farmindustria	Nazionale	201
Assobiotec Federchimica	Associazione di categoria	Nazionale	71
Sistema Informativo Biotecnologie (SIB)	Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie	Nazionale	463
Envirobiotech	Fondazione Lombardia per l'Ambiente	Nazionale	204
Bioindustry Park Canavese	PS&T	Locale	36
Progetto ORBIT – Osservatorio Regionale per le Biotecnologie in Toscana	Centro Interdipartimentale di Servizi per le Biotecnologie di interesse Agrario, Chimico, Industriale — Regione Toscana	Regionale	177
Osservatorio Regionale per le Biotecnologie - Toscana	Regione Toscana	Nazionale	91
Area Science Park, Padriciano, Trieste	PS&T	Locale	15
Polaris – Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna	PS&T	Locale	7
Cibiotech – Consorzio Interuniversitario per le Biotecnologie	Consorzio Enti di Ricerca Universitari	Nazionale	Nd
Piemonte Biosciences	Bioindustry Park Canadese, DIADI Ricerca e Impresa per l'Innovazione in Piemonte	Regionale	650
Polo Biotech Pugliese	Confederazione Nazionale dell'Artigianato e della PMI in Puglia, Confindustria Puglia, MIUR, Politecnico Bari, Università degli Studi di Bari, Foggia, Lecce	Regionale	In fase di allestimento
RP Biotech Data Base	Università degli Studi di Salerno, Irat/CNR	Nazionale	995

Il criterio di classificazione OCSE pur mantenendo la definizione generale di biotecnologie, evidenzia il processo di crescente convergenza ed integrazione fra le tecnologie abilitanti (KET) fra cui figurano le nanotecnologie e la bioinformatica. Le biotecnologie si sono evolute secondo un tragitto i cui passaggi sono rappresentati di seguito: ricerca sul gene, genomica, sequenziamento ca-

ne pilota ed in collaborazione con ISTAT e CNBBSV con lo scopo di pervenire ad una proposta metodologica condivisa per la rilevazione delle imprese operanti nell'area delle tecnologie biotech, non desumibile immediatamente dalle statistiche sulle attività economiche della classificazione ATECO. Lo scopo è di fornire un quadro il più possibile completo delle imprese che svolgono la propria attività nelle biotecnologie, delineandone le principali caratteristiche in termini di struttura produttiva e modalità di innovazione. Tali criteri sono stati valutati ed elaborati in seno all'OCSE allo scopo di creare statistiche armonizzate a livello internazionale. A partire dal 2015, l'indagine sulle imprese biotecnologiche in Italia è diventata un'unica rilevazione condotta in collaborazione congiunta tra ENEA ed Assobiotec che cura da anni un rapporto sul settore. Sono state incluse nell'indagine anche le imprese che pur non effettuando attività di R&S, integrano le biotecnologie nello sviluppo innovativo dei propri processi produttivi (vedi elenco attività sopra riportato).

ratterizzazione e mappatura genica, ingegneria genetica, proteomica, batteri, virus, analisi e caratterizzazione della cellula, uso delle nano-particelle e sviluppo di supporti applicativi bio-informatici per procedure di caratterizzazione e sviluppo di metodi di sperimentazione in silico.

La Tab. 3.4 riporta l'elenco di attività rilevate dall'OCSE nel 2002 col contributo dell'Istat e di altre organizzazioni.

Tabella 3.4. Attività biotech italiane per tipologia d'impresa. Fonte OCSE (su fonte Istat, R&D annual survey) e RPDBase, anno 2002

Modello di business	Italian Biotech Database		IBD *	IBD**	IBD***	% IBD* sul totale unità coincidenti	% totale IBD*** sul totale complessivo
	n° unità	%					
Supplier	121	28	16	2	18	12 (16/138)	9 (18/201)
Biotech related	115	26	27	3	30	20	15
Biotechnology	33	7	18	3	21	13	10
Biotechnological Instrumentation & Services	51	12	20	4	24	14	12
Medical Technology	33	7	9		9	6	5
Consulting	25	6	13	16	29	9	15
Investor	6	1	5		5	4	3
NPO	54	13	30	33	63	22	31
Totale unità coincidenti	**-**		**138**				
Totale unità NC			63				
Totale	**438**	100	201		201	100	100

3.3.4 Discussione del criterio di classificazione OCSE

L'OCSE propone un criterio di classificazione che prevede sei tipologie d'imprese biotech suddivise in due gruppi in base alla specializzazione per attività svolta: nel gruppo 1 le imprese svolgono attività prevalentemente di tipo manifatturiero; nel gruppo 2 le imprese che svolgono attività di servizio a loro volta suddivise in tre tipologie.

1 - Gruppo delle imprese biotech dedicate alla manifattura: tre tipologie

1.1 - *BAF - Biotechnology active firm* (operanti nel settore manifatturiero): sono imprese che attuano almeno una delle biotecnologie disponibili per produrre beni o servizi in attività di R&D biotecnologico incluse le tecnologie abilitanti (KET).

1.2 - *DBF - Dedicated biotechnology firm* (operanti nel settore manifatturiero): è la tipologia più numerosa di imprese; svolgono attività scientifica prevalente applicata consistente nell'applicazione di almeno una delle biotecnologie per la produzione di nuovi prodotti scientifici e/o composti chimici/biologici, tecnologie e strumentazioni prevalentemente per uso proprio o su commessa attraverso processi di ingegneria genetica e biologia molecolare (c.d. "content companies").

Le DBF[12] impiegano almeno il 75% del loro tempo nello svolgimento di attività di R&S, sono in genere di piccole dimensioni (meno di 10 addetti). Non si configurano come imprese di pura distribuzione di prodotti, di norma cedono i loro prodotti ad altre imprese con le quali sviluppano rapporti di collaborazione secondo diverse modalità di collaborazione: integrazione, cessione di licenze, joint ventures, altri accordi[13]. Ad esempio, nel caso farmaceutico, le DBF spesso collaborano con le grandi imprese che possiedono marchi d'impresa affermati a livello commerciale (Bayer, Squibb, Johnson & Johnson, Novartis, Sanofi Menarini, Diasorin ed altri) per la commercializzazione dei prodotti innovativi sviluppati nei settori rosso, verde, grigio, blu. Poiché la dimensione fra DBF e GGB/GGF è notevole, sia in base al numero di addetti che di fatturato, si affermare che esiste una struttura dicotomica della industria biotech ad elevata complementarità funzionale. Le imprese biotecnologiche di fermentazione sono sorte in genere come spin off di imprese farmaceutiche; utilizzano organismi viventi applicando tecnologie innovative per produrre antibiotici, amminoacidi, steroidi vitamine, alcaloidi, enzimi, lieviti ed altro.

[12] Le DBF posseggono sei caratteristiche distintive: 1) Science based: hanno vocazione scientifica e sono caratterizzate da un'intensa attività di R&S. A differenze delle prime, che hanno sinora mantenuto la loro posizione dominante nel campo delle piccole molecole organiche, le seconde focalizzano la loro attività di R&S nel campo delle macromolecole biologiche; 2) Finanziamento basato sul venture capital capitale di rischio fornito dai venture capitalist effettuano i loro investimenti a stadi, riservandosi il diritto di abbandonare i progetti che non hanno successo. Quando raggiunge una sufficiente massa critica e redditività, la società tenta un'Ipo (initial public offering), per essere quotata in borsa; 3) Bassa concentrazione industriale: l'industria biotech conta un elevato numero di piccole e medie imprese specializzate. Negli Stati Uniti, un consistente numero di progetti di R&S di farmaci è stato avviato da start up biotecnologiche, mentre, in Europa, le grandi società farmaceutiche hanno giocato un ruolo decisivo; 4) Figura dello scienziato-imprenditore. Molti imprenditori operanti nelle DBF sono scienziati provenienti dall'università. Il connubio scienziato-biotech è stato indagato in un'analisi econometrica, i cui risultati hanno dimostrato che, negli Stati Uniti, la localizzazione delle start up biotech è fortemente influenzata dalla localizzazione di star scientist, che tendono a operare nei centri di ricerca più prestigiosi come Stanford, Harvard, Boston; 5) Agglomerazione geografica (geographic clustering). Le imprese biotech tendono a concentrarsi, e ad agglomerarsi in determinate aree geografiche, dette Clusters e Hub. Porter (1990) li definisce "geografic concentrations of interconnected companies, specialised suppliers, service providers, firms in related industries and associated institutions (for example, universities, standards agencies, and trade associations) in particular fields that compete but also co-operate in "The Competitive Advantage of Nations, Oxford University Press".

[13] Brevetti. Nell'ambito dei settori industriali a intensa attività di R&S, il settore biotech, detiene, accanto al settore farmaceutico, un numero di brevetti superiore alla media.

1.2.1 - *Content companies*: sono imprese DBF dedicate alla R&S di innovazioni biotech, occupate nello sviluppo di metodi di ingegneria genetica e biologia molecolare per la ricerca di nuovi approcci scientifici per sviluppo di nuovi composti chimici. Comprendono i seguenti sottogruppi:

PB: Product Biotech, sono imprese impegnate non solo nelle attività di R&S ma svolgono anche attività di produzione e commercializzazione di prodotti biotech;

DAB: Drug Agent Bio-tech, cedono esclusivamente in licenza a terzi i risultati della R&S ottenuti in alcune fasi della pipeline del farmaco senza essere coinvolte direttamente nelle attività di produzione e commercializzazione;

IBF: Innovative biotechnology firm (operanti nel settore manifatturiero): queste imprese applicano biotecnologie allo scopo di implementare prodotti o processi. Questa categoria esclude gli utilizzatori finali che innovano semplicemente usando prodotti/processi biotech come input intermedi (per esempio, produttori di detergenti che cambiano le loro formulazioni includendo enzimi prodotti da altre imprese attraverso le biotecnologie).

1.2.2 - *Platform companies*: sono imprese DBF dedite alla realizzazione di piattaforme biotech con tecnologie e strumenti di supporto alla R&S biotech per la gestione di attività sperimentali e l'integrazione dei dati relativi alla fase di scoperta nuovi farmaci (supporto bioinformatico), o per la somministrazione dei principi attivi all'interno dell'organismo (drug delivery). Attraverso la combinazione di tecnologie si realizzano prodotti e servizi usati nei processi di ricerca e sviluppo delle innovazioni biotech. Fra le platform companies annoveriamo le imprese volte alla erogazione di servizi specializzati per lo sviluppo di farmaci (le cosidette "drug delivery"), dedicate al dosaggio e somministrazione dei principi attivi, alla gestione e integrazione dei dati relativi alla fase di scoperta farmaci, allo sviluppo di algoritmi bio-informatici per la ricerca random dei lead, ed altro. A queste si aggiungono le imprese dedicate ad applicazioni bioinformatiche con realizzazione di prodotti complementari a basso valore aggiunto. Quattro piattaforme tecnologiche hanno acquisito una rilevanza nel settore con applicazioni generalizzate: chimica combinatoria, screening ad alto rendimento (HTS), genomica e bioinformatica. Una ulteriore distinzione può essere fatta in: X-omics platform che sviluppano strumenti tecnologici di supporto alla ricerca di base e bio-informatic (aziende bioinformatiche) volte alla implementazione di sistemi informatici sia hardware che software per generazione, integrazione, mining, gestione dei dati di drug discovery e relativa simulazione. In generale, il time to market che caratterizza le platform biotech è decisamente più ridotto rispetto a quello tipico delle altre imprese biotech, in particolare per le red-farmaceutiche dove i tempi di sviluppo e i tassi di fallimento diventano decisamente inferiori rendendo il profilo rischio/rendimento della piattaforma molto più simile a quello delle imprese ICT.

2 - Gruppo di imprese di servizio: tre tipologie

Le imprese biotech di servizio sono orientate a fornire attività di sviluppo tramite erogazione di servizi specializzati e nella produzione di prodotti complementari a basso valore aggiunto, con una forte attività di consulenza e servizio. Offrono servizi di impiantistica, strumentazione, materiali specialistici, kit diagnostici, reagenti, composti chimici di base, enzimi, batteri, substrati a supporto della sperimentazione. Cresce la domanda di servizi di tipo bio-informatico dedicati all'analisi di grandi quantità di dati con strumenti informatici per l'analisi dei Big Data, Cloud Computing, Digital Communication ed Internet degli Oggetti. Le ricerche sono indirizzate alla ricerca di possibili molecole per applicazioni mirate nella ricerca farmaci (es. clinical trials nello sviluppo di nuovi farmaci) e applicazioni agricole o industriali. Tali imprese in stretto contatto con gli ambienti di ricerca, fruiscono dell'apporto innovativo delle ricerche svolte in questi ambiti e trasferite dalle stesse tramite spin off, rapporti di collaborazione con docenti, scambio formalizzati con convenzioni, finanziamento di progetti e borse di studio. Altre attività di trasferimento di risultati della ricerca si hanno con iniziative di start up finanziate da fondi pubblici e privati in grado di colmare le carenze di finanziamenti occorrenti per il decollo di iniziative imprenditoriali ad alta innovazione ma incerte sotto il profilo dei risultati di mercato. La collaborazione in rete tra ricercatori universitari, finanziatori e manager permette la realizzazione di attività di business sviluppate in un ambiente molto interattivo che facilita la complementarità fra ricerca, tecnologia e mercato. Per queste ultime è richiesta la collaborazione realizzata in un network complesso di relazioni fra attori sotto forma di promotori della R&S, finanziatori, enti pubblici, fornitori di servizi vari. Altre imprese si dedicano alla produzione e vendita di prodotti a basso valore aggiunto, utilizzati nel processo di ricerca e sviluppo, come ad esempio reagenti, kit diagnostici, composti chimici di base terreni colturali vettori, plasmidi. Infine operano imprese dedicate allo sviluppo di aspetti commerciali, inclusi quelli relativi all' iter di approvazione dei nuovi farmaci. Nell'ambito del gruppo due è importante ricordare le imprese orientate a supportare lo sviluppo di biotecnologie service provider. Sono imprese erogatrici di servizi specializzati e/o complementari (complementary product/service suppliers) in genere a basso valore aggiunto. Pur non avendo come focus le ricerche biotech sono dedicate alla produzione di servizi complementari. In questo ambito si distinguono: i) le service companies che si occupano dello svolgimento di attività di supporto allo sviluppo dei prodotti/processi biotech attraverso la distribuzione di prodotti e servizi. Non sono di solito specializzate nel settore biotecnologico. I prodotti farmaceutici o diagnostici sono distribuiti da medie/grandi imprese farmaceutiche e diagnostiche che vendono ogni tipo di prodotto biotech. Le service companies provvedono alla erogazione di servizi specializzati per altre ditte; ii) le commodity companies specializzate nel tra-

sferimento tecnologico si occupano di produzione di prodotti complementari a basso valore aggiunto fra cui Kit diagnostici, reagenti, composti chimici di base utili per lo sviluppo delle attività biotech[14]. Di seguito riportiamo le tre tipologie d'impresa appartenenti a questo gruppo.

2.1 - *R&D Biotechnology* (operanti nel settore terziario): imprese che non vendono prodotti e sono classificate, di conseguenza, dai sistemi statistici nazionali nell'ambito di una delle categorie di R&D come appartenenti alla industria dei servizi biotech.

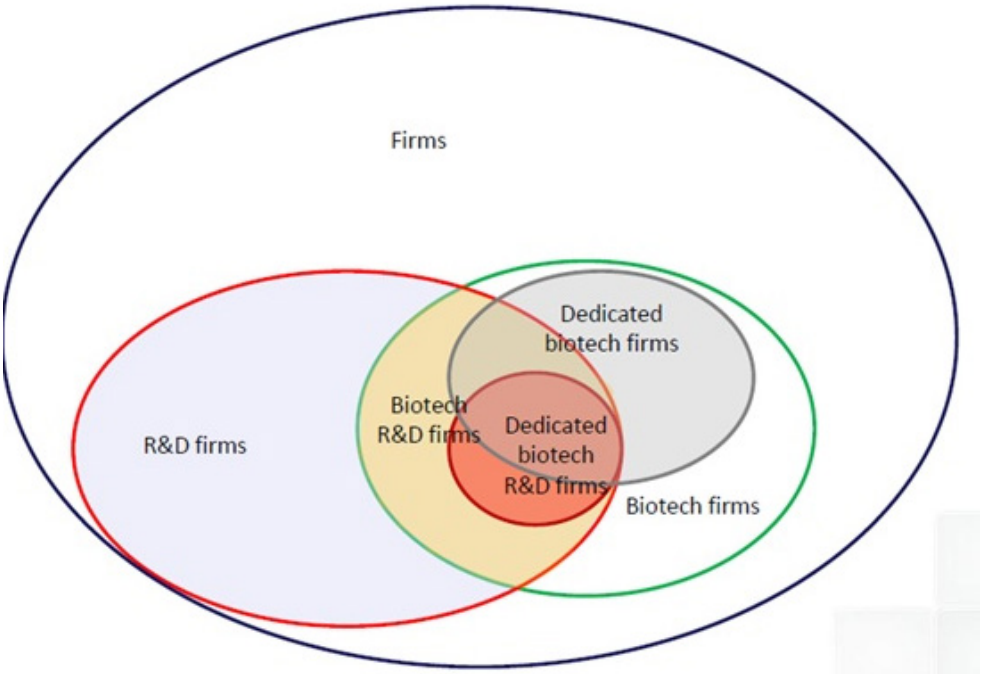
2.2 - *Targeted firms* (operanti nel settore terziario) classificate tra le industrie oltre alle categorie già indicate sopra. Si tratta di imprese distributrici (per esempio filiali locali di multinazionali farmaceutiche).

2.3 - *Altre imprese di servizio* (operanti nel settore terziario) solo se usano tecnologie biotech allo scopo di fornire servizi (per esempio quelle attività di gestione dei rifiuti e di recupero ambientale che hanno sviluppato processi che possono fornire ad altre imprese).

Nella Fig. 3.2 sono rappresentate le tipologie d'impresa con le intersezioni fra aree di attività comuni: R&S, sperimentazione, approvazione del farmaco e commercializzazione. La figura riporta due insiemi: i) il primo raggruppa le imprese manifatturiere: DBF, DAF e IBF il cui livello di specializzazione e di polivalenza nell'esercizio di una o più delle dieci attività elencate dall'OCSE è indicato dalle intersezioni; ii) il secondo raggruppa le imprese che operano prevalentemente nel settore terziario dei servizi di supporto (R&D firm) e che ampliano in misura consistente il numero delle imprese del biotech.

Questa articolata classificazione si è resa necessaria per comprendere la specializzazione delle imprese biotech nelle attività di R&S o di servizio svolte nell'ambito della catena del valore. Le imprese DBF svolgono prevalentemente attività di R&S nella filiera. Dai risultati ottenuti al termine della sperimentazione, esse debbono decidere se cedere il loro l'output innovativo ad altre imprese tramite il mercato della conoscenza nel quale viene scambiato il portafoglio di scoperte di tipo incrementale su prodotti (molecole, principi attivi, farmaci, altri prodotti biotech). La seconda opzione consiste nel procedere verso gli stadi più avanzati della filiera acquisendo le risorse e le competenze necessarie dall'e-

[14] Imprese biotecnologiche di fermentazione: utilizzano organismi viventi per produrre beni utili. Queste imprese, punti di forza della industria, sono distinte dalle grandi imprese farmaceutiche o agroalimentari. Sono classificate in: i) imprese produttrici di antibiotici, nate negli anni '50 in seguito dello sviluppo del mercato degli antibiotici e della tecnologia di "fermentazione". I notevolissimi progressi hanno permesso di utilizzare le stesse tecnologie per produrre altre sostanze: amminoacidi, vitamine, steroidi, alcaloidi, enzimi, etc. Originariamente erano delle sussidiarie di imprese farmaceutiche o alimentari. Con la comparsa di nuovi modelli organizzativi sono state cedute o separate dall'impresa madre ed hanno originato società autonome; ii) imprese farmaceutiche o agrochimiche con rilevanti interessi biotecnologici; iii) imprese di servizi che si occupano di impiantistica, strumentazione, materiali specialistici (terreni colturali, vettori, plasmidi, apparecchiature).



Biotech firms	Imprese che impiegano almeno una delle tecnologie che definiscono le biotecnologie servizi e/o l'effettuazione di ricerca e sviluppo biotecnologica.
Biotech R&D firms	Imprese che effettuano ricerca e sviluppo biotecnologica.
Dedicated biotech firms	Imprese per cui le attività biotecnologiche rappresentano almeno il 75% della produz ricerca e sviluppo.
Dedicated R&D biotech firms	Imprese per cui le attività di ricerca biotecnologica rappresentano almeno il 75% dell complessive.

Figura 3.2. Rappresentazione delle imprese biotech (classificazione OCSE)

sterno spesso in collaborazione con venture capitalist per sviluppare prodotti secondo un nuovo modello di gestione (acquisizione di partner, gestione ibrida, integrazione verticale) cedendo la direzione dell'azienda a un partner più esperto nella finanza e nel marketing. Le service companies svolgono prevalentemente attività di outsourcing cedendo servizi dietro compenso (fee-for-service). Le loro attività sono di tipo routinario e non sostengono i rischi delle DBF. In base al timing, le imprese biotech che operano in ambito farmaceutico possono adottare politiche di early stage licensing oppure di late stage licensing. Le prime si hanno nel settore farmaceutico ad uno stadio di sviluppo preclinico, con una validazione solo in vitro od in vivo su animali. Tale strategia è tipica degli Istituti di Ricerca e dà origine a forme di collaborazione scientifica finalizzate ad integrare competenze complementari quali quelle produttive (expertise

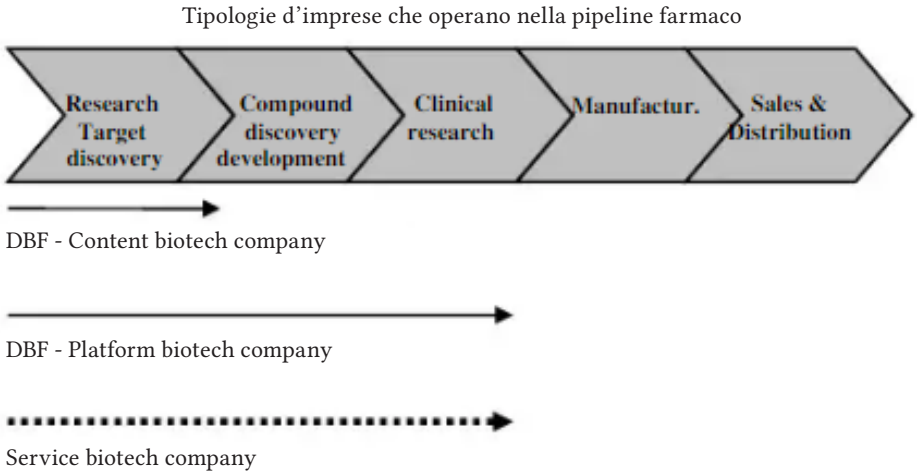


Figura 3.3. Imprese DBF nella catena del valore farmaceutica

nel campo della approvazione regolatoria), oppure sviluppare la loro proprietà intellettuale attraverso strategie di patent pooling. Le seconde, invece, sono generalmente attuate alla fine della Fase II dei test clinici e sono, di norma, finalizzate a forme di co-development e di co-marketing con grandi imprese farmaceutiche. In sintesi, l'articolato criterio di classificazione OCSE distingue fra imprese biotech per: i) funzioni svolte (ricerca, tecnologia, applicazioni, servizi); ii) livello di specializzazione, basato sull' importanza delle attività sviluppate nelle piattaforme tecnologiche[15] misurato con opportuni parametri (n° ore, n° unità lavoro. costi, ABC). Pertanto si annoverano fra le DBF le content companies che realizzano nuove tecnologie di base e/o nuove conoscenze finalizzate ad una molteplicità di applicazioni commerciali. Le imprese piattaforma (platform companies) adattano le tecnologie di processo per i vari stadi dello sviluppo dell'innovazione. Infine le "service and commodity companies erogano servizi e producono prodotti complementari a basso valore aggiunto. Questa classificazione è necessaria per comprendere il ruolo delle imprese biotech nei vari stadi della catena del valore. Mentre infatti, le service companies soddisfano prevalentemente la necessità di fruire di servizi esterni di outsourcing a fronte dei quali ricevono un compenso per il servizio prestato (fee-for-service), le imprese biotech impegnate nella complessa pipeline del settore farmaceutico

[15] IGA Technology Services Srl è il principale fornitore italiano di servizi alla ricerca genomica per ospedali, per ricercatori nel campo delle scienze della vita, laboratori di diagnostica, università e industria, che utilizzano l'avanzata tecnologia di sequenziamento di nuova generazione (NGS) su piattaforma Illumina. IRB è proprietaria della piattaforma HTNTM (High Tech Nature), in grado di produrre su scala industriale principi attivi da colture di cellule vegetali in condizioni di sicurezza, standardizzazione, sostenibilità ambientale per uso nutrizionale, cosmetico farmaceutico e veterinario.

alla fine di ogni fase debbono decidere se cedere il prodotto della ricerca ad altre imprese o continuare nella fase successiva. Ciò comporta l'assunzione di nuovi ruoli e mansioni: dalla sperimentazione comprendente lo stadio preclinico e clinico che richiede di svolgere ricerche teoriche e sperimentali dove le DBF possiedono la competenza scientifica richiesta, alle fasi successive di proof of concept, scaling up industriale, approvazione del farmaco, sviluppo di brevetti e commercializzazione tradizionalmente di competenza dei grandi gruppi farmaceutici impegnati maggiormente in attività di servizio.

Nella tabella 3.5 si riportano le cinque possibili aree di sviluppo di attività biotech che rientrano nei settori di attività individuate dai colori.

Tabella 3.5. Diversificazioni produttive delle imprese biotech

Medicina	*Agricoltura*	*Ind. Alimentare*	*Chimica Fine*	*Ambiente*
Diagnostica	Piante transgeniche	Enzimi	Cosmesi	Smaltimento rifiuti
Terapia genica somatica	P. tolleranti agli erbicidi	Controllo qualità degli alimenti	Tessile	Trattamento acque
Oncologia	P. autoprotette da parassiti e patogeni	Dietetica e nutrizione clinica	Energia	
Terapia dell'AIDS	Miglioramento qualità			
Vaccini	Impiego microrganismi			
Terapeutica	Diagnostica, applicazioni zootecniche			

Le imprese classificate nel gruppo delle Biotecnologie Industriali svolgono processi biologici applicati su larga scala a livello industriale. Sono dotate di forte trasversalità e si riferiscono a tutti i settori applicativi contraddistinti dai colori (Rosso, Verde, Bianco, Blu) e perciò includono le produzioni industriali di antibiotici o di altri prodotti farmaceutici, agroindustriali o per la protezione dell'ambiente. Biotecnologie Industriali finalizzate alla realizzazione su larga scala di prodotti nuovi o tradizionali: prodotti con attività biologica (enzimi, anticorpi, acidi nucleici, etc.); sistemi bio-analitici (immuno-diagnostici, sonde DNA, kit diagnostici per la salute, l'alimentazione e per l'ambiente); vettori energetici (biogas, bioetanolo, biodiesel, etc.); ausiliari per l'estrazione e la lavorazione di miscele di idrocarburi (bio, surfattanti, oil water, coalwater, etc.); prodotti biologici alternativi ai prodotti chimici (biofitofarmaci, biopolimeri, etc.); antibiotici e intermedi per l'industria farmaceutica; prodotti per l'alimentazio-

ne, per la mangimistica, etc. prodotti per il bio-risanamento, la bio-diagnostica ambientale e merceologica in genere; prodotti per la protezione e il trattamento rigenerativo di manufatti artistici.

Tabella 3.6. Quadro sinottico del settore biotech: classificazione per oggetti, funzioni svolte ed enti partecipanti

Oggetto	*Funzioni, Enti*
Attività	Ricerca di base, ricerca applicata, sviluppo tecnologico (piattaforma), proof of concept scale up, produzione industriale, offerta di beni/servizi, strategie di mercato, business, supporto finanziario
Risorse	Materiali (risorse fisiche di capitale, lavoro) risorse naturali; immateriali (conoscenza), risorse finanziarie, R&S: innovazione, abilità di sperimentazione in vivo in vitro in situ in silicio elaborazione e conversione di ricerca in tecnologie per il mercato
Prodotti biotech	Produzione di conoscenze di base ed applicate per innovazioni radicali e incrementali; produzione di prodotti fisici per settori red, green, white, processi produttivi e servizi vari; produzione di metodologie di ricerca scientifica e di inferenza.
Produttori di servizi biotech	Università, enti di ricerca, aziende sanitarie gestori di banche dati,
Servizi e consulenze varie	Consulenze scientifiche, tecnologiche, finanziamenti, supporto al management, decollo dell'impresa (IPO), operazioni di M&A, integrazioni, strategie di marketing, concessione brevetti e sfruttamento, copyright, concessioni licenze, data mining, società ICT
Fruitori	Aziende private e pubbliche, start up, spin off
Imprese (criterio OCSE)	a) DBF - Pure o Dedicated Biotech Firm che comprendono: i) le Content companies: dedicate alla R&S per produzione di innovazioni distinte in Product Biotech, Drug Agent Bio-tech, IBF Innovative Biotech firm, BAF (Biotech active firm); ii) Platform companies distinte in x-omics platform e bio-informatic; b) Imprese orientate a supportare lo sviluppo di biotecnologie distinte in service companies e commodity companies.
Mercati	Della conoscenza, delle tecnologie, finanziari, commerciali, spot, future
Strutture di supporto	Distretti, cluster hub, reti, network, consorzi, parchi scientifici, incubatori, università, ospedali, venture capitalist, business angel, società finanziarie, società di consulenza,
Modelli di riferimento	Paradigmi economici, Strutture industriali, meta-settori, Catena del valore, supply chain, IV-FIPCO, tech push-demand pull.
Strategie	R&S, crescita, consolidamento, progresso tecnologico M&A, sviluppo piattaforme, business, vantaggio competitivo, sviluppo prodotto, conquista mercati
Aree di diffusione delle tecnologie e dei prodotti	Rosse, verdi, bianche, blu

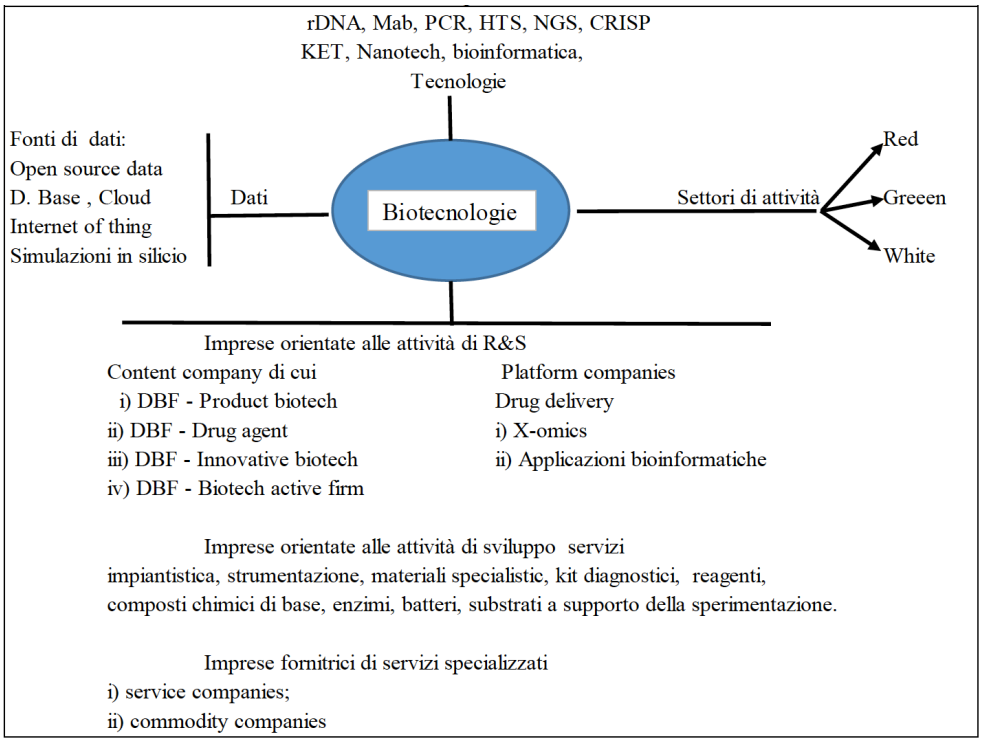


Figura 3.4. Quadro sinottico dei metodi di classificazione delle imprese biotech

3.3.5 Commento alla classificazione delle imprese biotech

I criteri di classificazione discussi seguono approcci metodologici differenti che ubbidiscono alle esigenze degli enti classificatori (ISTAT-Ateco, MIUR, OCDE) ed evidenziano le difficoltà di avere un unico criterio di classificazione data la varietà e la eterogeneità delle funzioni svolte dalle imprese biotech. Da qui derivano raggruppamenti di imprese che evidenziano diversi aspetti: settore di attività, specializzazione per funzioni di manifattura o di servizio, a diversi livelli di specializzazione, per rappresentare le loro interazioni in rete, la combinazione di tecnologie, i ruoli nella filiera, i diversi modelli organizzativi e di business. Il rapporto più diffuso di analisi del settore è il rapporto BioINItaly pubblicato a partire dal 2003 in collaborazione fra Assobiotech ed il Servizio Industria e Associazioni Imprenditoriali della Direzione Committenza di ENEA. Per la raccolta delle informazioni si attinge alle risposte dei questionari inviati alle imprese, ai bilanci disponibili, ad altri dati pubblici e ai siti internet aziendali. I dati dei rapporti sono stati rielaborati sulla base dell'ampliamento della popolazione e delle nuove informazioni resesi disponibili. Le definizioni adot-

tate per le imprese biotech seguono le linee guida sviluppate in ambito OCSE. Tali linee guida prevedono le seguenti categorie di imprese: i) imprese biotech: aziende che utilizzano almeno una tecnica biotecnologica per produrre beni o servizi e/o per fare ricerca e sviluppo in campo biotech; imprese DBF, ripartite nelle varie tipologie dianzi illustrate. Sono quattro i principali settori di applicazione delle biotecnologie: salute che include il biomedicale ed il biofarmaceutico, agricoltura e zootecnia, industria e ambiente ed un quarto settore che inde la genomica, proteomica e tecnologie abilitanti.

Tabella 3.7. Consistenza del settore biotech italiano secondo il rapporto BioInItaly che fotografa la situazione al 2019 (valori in migliaia di euro €/000)

	Totale imprese	*Imprese dedicate alla R&S biotech*	*... di cui imprese a capitale italiano*
Numero imprese	751	404	382
Fatturato biotech	11.373.674	3.964.292	1.244.174
Investimenti R&S totali	1.784.248	469.288	231.548
Investimenti R&S biotech	583.264	457.706	224.901
Addetti Biotech	13.246	6.256	4.329
Addetti R&S biotech	4.621	2.993	2.035

Secondo l'Aspen Institute vengono identificati tre principali modelli di business il cui scopo è identificare le imprese biotech secondo uno dei tre indirizzi di specializzazione: R&S, Tecnologie di Produzione e servizi finalizzati al business. Riportiamo una breve descrizione dei tre modelli:

1) Modello Product centric: l'impresa si focalizza su innovazione di prodotto, dalle molecole ai prodotti finiti il cui sviluppo comporta importanti investimenti in termini di tempo, competenze e risorse finanziarie, ma che hanno le potenzialità per costituire una fonte di fatturato rilevante, o per incrementare in modo significativo il fatturato derivante da altri prodotti e servizi già in commercio. La focalizzazione sul business implica anche la scelta di una figura d'impresa adatta a raggiungere l'obiettivo che verosimilmente sarà raggiunto in più stadi con una catena del valore appropriata.
2) Modello Technology centric: l'impresa si focalizza sullo sviluppo di un'ampia gamma di prodotti e servizi basati su una tecnologia consolidata, o su una piattaforma usata per velocizzare le fasi di discovery e precliniche e le fasi successive di sviluppo clinico, di approvazione e di mercato.
3) Modello Know-how centric: l'impresa si focalizza sullo sviluppo di competenze proprie per tutti gli stadi della filiera: l'impresa si occuperà di R&S, regolazione, produzione e commercializzazione, con l'obiettivo di metterle a disposizione di terzi, sotto forma di servizi.

Da inchieste svolte è emerso che esiste una correlazione tra modello di business e settore di applicazione scelto. Nello specifico, dall'analisi Aspen emerge che le imprese red e green biotech adottano in più del 50% dei casi modelli Product centric, focalizzandosi sullo sviluppo e sulla commercializzazione di molecole o prodotti che originano dalle attività di R&S svolte internamente alla impresa singola o al gruppo di cui fa parte; le imprese white biotech non adottano di norma modelli Product centric, ma si suddividono tra Technology e Know-how centric, focalizzandosi sullo sviluppo di nuove tecnologie che permettono di creare processi alternativi e più efficienti a livello di filiera produttiva. La caratteristica comune ai diversi settori di applicazione è la presenza trasversale del modello Know-how centric, tramite il quale l'impresa valorizza le proprie competenze per offrire servizi a terzi. Questa tendenza è molto spiccata tra le imprese white, alle quali i gruppi industriali tradizionali si rivolgono sempre più spesso per migliorare i propri processi produttivi. Sulle politiche di sviluppo dell'industria biotech sono importanti le informazioni deducibili dagli studi di settore, i criteri di classificazione del progresso tecnico, l'evoluzione delle dimensioni aziendali e loro influenza sulle condotte e la performance (aspetti discussi nel Cap. 2). Le analisi concernenti la dinamica delle variabili rilevate sono utili per lo studio della rischiosità del settore, per i metodi di finanziamento e l'attrattività degli operatori finanziari nelle proposte progettuali del settore biotech. La rilevanza macroeconomica si evince dalla partecipazione del settore alla formazione della ricchezza, il contributo alla occupazione ed alle esportazioni. Questo ultimo punto è molto interessante poiché il settore biotech richiede per l'avanzamento della R&S tecnologie bio-informatiche utili nel trattamento dati di esperimenti su larga scala e l'esame di grandi banche dati genomiche. L'analisi della struttura del settore biotech italiano evidenzia le dimensioni generalmente ridotte in termini di fatturato ed addetti delle imprese biotech che si protraggono nel tempo. In media il numero di addetti per impresa non supera le 22 unità, predominano numericamente le microimprese al di sotto dei 10 addetti. Il fatturato si aggira sui 20 milioni di €, con fatturato per addetto di 0,9 milioni di €. Correlando questo dato con gli elevati investimenti necessari a compiere l'intero percorso innovativo si comprendono le difficoltà di affrontare con successo un progetto biotech. Questa ridotta dimensione si mantiene nel tempo ed evidenzia una debolezza strutturale del settore; nonostante questi vincoli, il settore della salute appare come uno dei più innovativi in Europa. Le imprese generate da processi di start up e da spin off accademici e industriali sono dotate di ottime potenzialità di ricerca ma spesso diventano preda dei grandi gruppi industriali, assai frequente nell'area red dove gli investimenti e le opportunità di business sono molto allettanti. Il settore red in Italia risente del ritardo con cui è decollato rispetto altri paesi europei per l'iniziale mancanza di interesse da parte dei gruppi biotech (GGB) e per la scarsa dispo-

nibilità di capitali di rischio che evidenzia la scarsa cultura d'impresa e l'atteggiamento di rifiuto del rischio per questo tipo di business. Gli spin off, a differenza di altri paesi, non sono stati generati da iniziative dei centri accademici e di ricerca ma sono opera di grandi gruppi farmaceutici che hanno dato una impronta meno scientifica e più operativa a queste imprese. A partire dagli anni '90, l'istituzione del Comitato nazionale per la biosicurezza ha iniziato a svolgere una utile regia in questo settore individuando le traiettorie di sviluppo che porteranno alla affermazione di uno sviluppo dell'area red ancora più importante. Le imprese del settore red generano quasi tre quarti del fatturato biotech totale ed il 68% del fatturato biotech è generato dalle imprese a capitale estero, che rappresentano solo il 13% delle imprese censite. A fine 2017 erano 295 le imprese in area salute attive in tutte le fasi del processo terapeutico, rappresentando la maggioranza delle imprese biotech nazionali (52%). Le imprese dedicate alla R&S biotech, che impegnano il 75% o più dei propri costi totali di ricerca in attività biotech, sono 183, di cui 161 a capitale italiano. Emergono complessivamente 314 progetti, di cui 80 circa in fase di discovery, 145 in fase preclinica, 35 in fase clinica 1, 40 in fase clinica 2, 15 in fase clinica 3. Ben più della metà (56%) dei progetti di nuovi terapeutici riguarda lo sviluppo di molecole classificate come biofarmaci (anticorpi monoclonali, proteine ricombinanti, vaccini, prodotti per terapie avanzate). Nell'analisi dei progetti rientra anche la ricerca di nuovi principi attivi di sintesi chimica, quali small molecole e peptidi, sviluppata grazie all'uso di metodiche biotecnologiche. I vaccini sono passati dal 5% all'11%, più che duplicati rispetto alla precedente rilevazione del 2016. A questi si sommano i due vaccini a DNA che di fatto rientrano nella categoria delle terapie geniche (un vaccino oncologico per il linfoma B e uno profilattico per il Lupus Eritematoso). Predominante l'applicazione oncologica per anticorpi monoclonali e proteine ricombinanti. Sul totale degli anticorpi monoclonali in studio (60 prodotti), ben 47 (78%) sono usati in ambito oncologico e delle 45 proteine ricombinanti in studio ben 31 (69%) sono quelle utilizzate per il trattamento dei tumori. Da sottolineare come il numero di proteine ricombinanti sia passato dal 9% della precedente rilevazione al 14%. Il settore green evidenzia notevoli differenze fra il totale delle imprese impegnate nel settore e quelle che effettuano attività di R&S. Sono circa 50 le imprese, di cui l'80% sono di piccole e micro-dimensioni, che realizzano un fatturato di circa 900 milioni, investimenti per 65 milioni € e presentano un numero di addetti totali di 1134 unità (BioinItaly, 2018). Le imprese dedicate ad attività di R&S (DBF) sono 24, realizzano un fatturato molto inferiore pari a 33 milioni di €, investimenti per 6 milioni € e gli addetti sono circa 140. Le attività svolte sono molto diversificate: diagnostica e caratterizzazione molecolare, ricerca e sviluppo mediante l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare (principalmente come attività di servizio), produzione di bio-agrofarmaci, biostimolanti e biofertilizzanti, sperimentazione in campo di

varietà vegetali e biomateriali, miglioramento genetico (breeding) di varietà vegetali, terapie veterinarie avanzate. Infine le imprese impegnate nel settore industriale sono 161, realizzano un fatturato di circa 2 miliardi di €, investono 249 milioni di € ed occupano 2640 addetti. Di queste, le imprese dedicate alla R&S sono 76, realizzano un fatturato di 151 milioni € con investimenti di 37 milioni € ed occupano 254 unità. Le attività svolte in questo settore assieme al green sono molto promettenti per il contributo alla sostituzione degli idrocarburi con materie prime rinnovabili. Le biotecnologie industriali utilizzano cellule, lieviti, muffe, batteri, piante ed enzimi per dare vita a prodotti bio-based come bio-plastiche, materiali biologici per l'edilizia, prodotti organici farmaceutici e cosmetici, bio-fuel, ed altri. I vantaggi procurati sono la realizzazione di prodotti ad alto valore aggiunto, con minori costi e minore impatto ambientale (riduzione dei gas climalteranti). Fra i prodotti più interessanti annoveriamo le bioplastiche a durata programmata biodegradabili la cui produzione consente un minor consumo di acqua creando anche meno rifiuti durante il proprio ciclo produttivo. Assieme al settore green ci si aspetta un contributo sostanziale alla economia circolare per ridurre la quantità di rifiuti di origine organica impiegandoli in cicli virtuosi per produrre energia rinnovabile e brick utilizzati in altri processi produttivi. Il modello gerarchico riflette le relazioni tra le tecnologie abilitanti incluse nella piattaforma, ingegneria genetica, biologia sintetica ed altro), biotecnologie e bioeconomia intesa come nuovo modello di economia basata sulla produzione sostenibile di alimenti e materie prime in sostituzione delle fonti fossili.

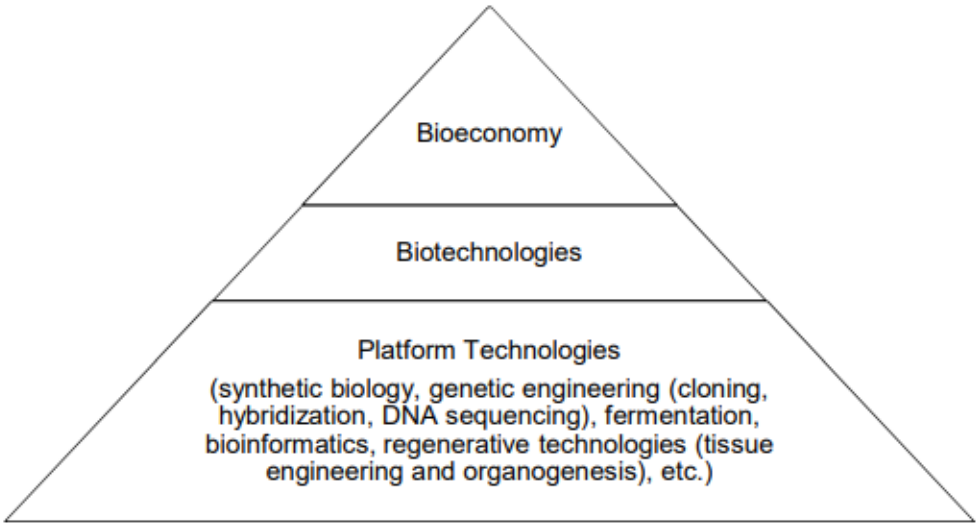


Figura 3.5. Schema di Classificazione gerarchica delle biotecnologie: Piattaforme, Biotecnologie, Bioeconomia

Glossario

A adenovirus, architettura di sistema,

B biotech active factories (BAF)

C criteri classificazione attività biotech (Istat-ATeco, MIUR, OCSE), codice alfa-numerico (6 cifre), collaborazioni fra partner interdisciplinari, Content companies

D data cloud manufacturing, decisioni interconnesse uomo-macchina, digitalizzazione, dedicated biotech firms (DBF)

E enti pubblici e privati

F factory of the future (smart, digital, ubiquitous, virtual), fonti informative settore biotech

G genome editing (Doudna J.)

H HTS

I industria manifatturiera flessibile, innovazioni biotech (editing genetico, big data, intelligenza artificiale, nanomedicina, piattaforme per biologia sintetica, ingegneri genetica di cui clonazione, ibridazione, fermentazioni, bioinformatica, 3D bioprinting, vision 3D, biosensori, ingegneria tissutale e rigenerativa, cellule staminali.

K know how transfer

L lean manufacturing

M metodologie di classificazione attività biotech

N nanomeri, nano-tecnologie

O obiettivi della classificazione imprese, OCSE (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico

P piattaforme informatiche virtuali, platform companies, proteine ricombinanti

Q quantificazione attività biotech

R riferimenti tecnologici, riferimenti organizzativi, risorse

S scheda di classificazione Istat – ATECO attività biotech, service provider companies, specializzazione imprese biotech, strategie di sviluppo eco-industriale UE, strutture di supporto allo sviluppo, sviluppo digitale, network

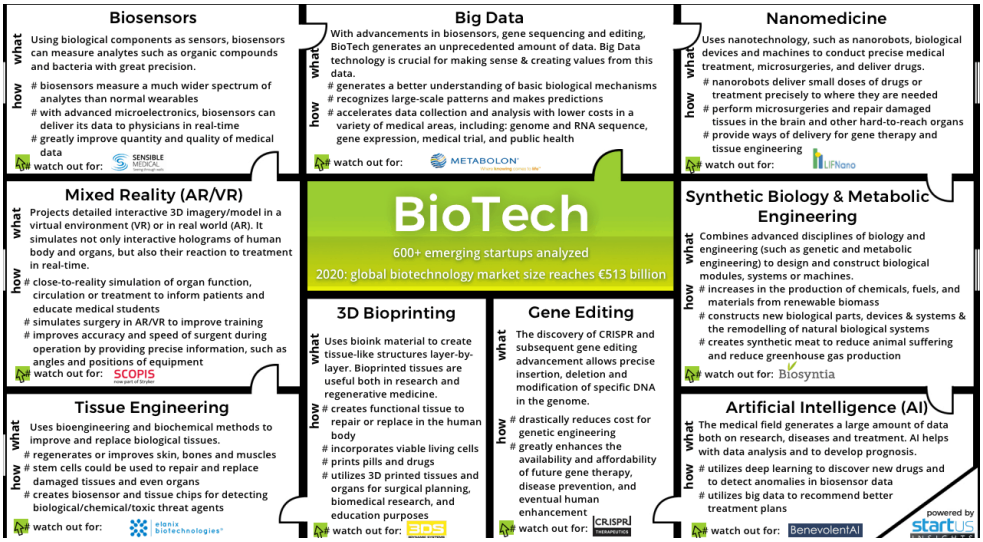
T Tecnologie digitali (fornitura dati a supporto dell'innovazione: ICT, internet of thing, big data, Dbase, open source, cloud manufacturing, block chain, advanced human machine interface, IA, Robot, cobot), Biotecnologie: rDNA, Mab, PCR, HTS, NGS, CRISP, Tecnologie combinate: tecnologie abilitanti, KET.

U U-factory

V vettori virali, vettori DNA, RNA

Z Zica

Appendice 1. Schema di classificazione delle applicazioni biotech



Domande

1) Secondo quali criteri viene definita una attività economica.
2) Quali sono delle caratteristiche distintive dell'industria biotech rispetto altre imprese manifatturiere.
3) Quali sono gli effetti delle dimensioni nel settore manifatturiero tradizionale?
4) Se l'industria biotech è un meta-settore o settore multidisciplinare, qual'è criterio che più si addice alla classificazione delle imprese biotech?
5) Quali sono le caratteristiche dei quattro metodi di classificazione delle imprese biotech.
6) Il criterio biologico, per tecnologie, per colori, per business per attività economiche sollevano delle obiezioni. Discutere le obiezioni e suggerire il criterio più adeguato a classificare le imprese biotech.
7) Le DBF sono specializzate nella R&S. Qual è il loro ruolo nella R&S.
8) Fra le DBF compare un numero elevato d'imprese: come vengono classificate.
9) Quali sono i contributi delle varie DBF allo sviluppo delle biotecnologie.
10) Discutere e commentare vantaggi e svantaggi del metodo basato sui colori.
11) Discutere e commentare vantaggi e svantaggi del metodo ATECO proposto dall'Istat.
12) Discutere e commentare vantaggi e svantaggi del metodo proposto dall'OCDE.
13) Discutere e commentare vantaggi e svantaggi del metodo proposto dal MIUR.
14) Discutere e commentare i metodi di classificazione dei modelli di business.
15) Come includere la componente immateriale nei metodi di classificazione.
16) Usa la parola chiave "criteri di classificazione attività biotech" per costruire un percorso logico destinato a chiarire il ruolo e le funzioni delle varie tipologie d'impresa.
17) Quali sono le caratteristiche della industria biotech.

Bibliografia

Yoon, J.-S., Shin, S.-J., Suh, S.-H. (2012), A conceptual framework for the ubiquitous factory, International Journal of Production Research, vol.50, no. 8, Ta ylor & Francis, pp.2174–2189,

Gerbert P, Lorenz M, Rubmann M, Waldner M, Justus J, Engel P, et al. Industry 4.0: The Future of Productivity and Growth in Manufacturing Industries [Internet]. 2015 Available from: https://www.bcg.com/publications/2015/engineered_products_project_business_industry_4_future_productivity_growth_manufacturing_industries.aspx

Arden, S.N., Fisher, A., C., Tyner, K., Yu L., X., Lee, S., L., Kopcha, M., (2021) "Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future", Intern. Jour of Pharmaceutics, 602, pp 1-8.

Ekins, S., (2016). "The Next Era: Deep Learning in Pharmaceutical Research". Pharm. Res. 33 pp-, 2594–2603.

Istat, 2007, Classificazione Delle Attività Economiche Ateco derivato dalla NACE rev. 2, Metodi e Norme n.40, pp. 625

UN. (2008), International standard industrial classification of all economic activities", Statistical papers, (ISIC, rev. 4) Series M, n° 4, rev 4

OECD, 2018, "Biotechnology Update" 33

Da Silva E., (2004), The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind Electron. J. Biotechnology, 7.

Capitolo IV
Innovazione e progresso tecnologico

Sommario. In questo capitolo si illustra la natura, le caratteristiche e le conseguenze del progresso biotech (PBT), responsabile della combinazione dei fattori produttivi capitale e lavoro secondo specifiche tecnologie. La tecnologia è espressa formalmente dalla funzione di produzione (fdp) che in questo capitolo verrà rappresentata dalla funzione Cobb.Douglas. Il PT può essere di natura esogena se agisce dall'esterno sulla produttività dei fattori o endogena se dipende da aggiustamenti interni all'impresa che determinano la produttività dei fattori.[1] A seconda di come agisce sulla produttività dei fattori viene definito da Hicks: i) neutrale se agisce uniformemente sui due fattori K e L; ii) capitale intensivo se aumenta la produttività del capitale che va a sostituire il lavoro; iii) lavoro intensivo se accade il contrario. L'impresa biotech è continuamente influenzata dal PT: sono di particolare interesse le innovazioni capitale intensive basate sulle tecnologie abilitanti ad alto contenuto di innovazioni immateriali che sono la combinazione fra scoperte scientifiche, trasferimento di conoscenza, adattamenti tecnologici come l'automazione dei processi, il trattamento dati, l'informatizzazione ed altro, con ricadute sulla organizzazione delle attività d'impresa e sul mercato. Rilevanti effetti del PBT sono l'accelerazione della conversione della conoscenza prodotta dalla R&S in tecnologie incentivata da forme di collaborazione in rete piattaforme ed alleanze strategiche fra imprese. Queste innovazioni hanno determinato un'accelerazione del PBT con diminuzione della durata del ciclo di vita dei prodotti; la diminuzione dei tempi richiesti dalla catena del valore per passare dalla R&S alla commercializzazione dei prodotti. Un esempio è offerto dalla messa a punto del vaccino anticovid ed alla sua distribuzione che dimostra come i progressi compiuti siano stati in grado di contenere gli effetti catastrofici della pandemia. I paradigmi della RBV (Resource based view) e della KBV (Knowledge based view) hanno supportato c lo sviluppo biotech. In particolare la capacità di appropriazione di conoscenze esplicite e tacite da parte delle imprese è ritenuto il fattore maggiormente responsabile dei gap competitivi, e del ruolo strategico di alcune imprese nella governance del sistema biotech. La capacità di sviluppare innovazioni e trasformarle in business ha determinato la crescita a livello multinazionale dei GGB (Grandi Gruppi Biotech) e GGF (Grandi Gruppi Finanziari) tramite la loro collaborazione nel raggiungimento di obiettivi comuni. La Monsanto è un esempio di crescita della impresa secondo un modello di business basato su aggregazioni e collaborazioni fra GGB/GGF ed imprese biotech di vario tipo in genere di piccole dimensioni (DBF) per creare innovazioni con collaborazioni sinergiche. Il capitolo fornisce un'ampia analisi delle innovazioni e dei diversi tipi di classificazione delle imprese biotech e del loro ruolo nell'ambito della innovazione.

[1] Sia la produttività dei fattori che il loro costo modificano l'uso ottimale dei fattori; infatti, il modello di equilibrio ottimale è dato da due funzioni: la fdp e la retta di bilancio e l'equilibrio è descritto da 1) $y = f(K, L)$ soggetto al vincolo di bilancio $ck^*K + cL^*L = B$

4.1 Analisi del progresso biotech

Il cambiamento tecnologico e l'innovazione sono fenomeni complessi e caratterizzati da una forte eterogeneità, imputabile nella maggioranza dei casi alla eterogeneità dei settori produttivi, al loro rapporto con i contesti socio-istituzionali in cui operano le imprese, e alle loro specifiche strategie di adattamento tecnologico (Malerba, 2000). Secondo la dottrina economica neoclassica (Marshall, Pareto) Il ruolo dell'imprenditore è di scegliere la tecnologia più efficiente nello svolgimento di attività finalizzate alla massimizzazione del profitto, che è il risultato economico ottenuto dalla differenza fra valore finale del prodotto e costo dei fattori impiegati nella produzione. L'elemento su cui si basano le decisioni di scelta efficiente è la funzione di produzione (fdp) che esprime quantitativamente il livello massimo di produzione ottenuto (Y) con un dato impiego dei fattori di produzione (K, capitale; L, lavoro) combinati secondo opportune tecnologie. Formalmente la fdp viene espressa dalla relazione: Y = f (K, L) una relazione in genere non lineare perciò detta a rendimenti variabili dove il tratto iniziale è a rendimenti (incrementi) positivi crescenti, il tratto successivo al punto di flesso è a rendimenti positivi decrescenti ed il terzo tratto successivo al livello massimo è a rendimenti negativi. La teoria microeconomica con la teoria della produzione fornisce i criteri per misurare la produttività dei fattori ed i loro costi in funzione delle innovazioni. L'innovazione può avere diversi gradi di novità. Le innovazioni incrementali consistono nel perfezionamento di un prodotto rispetto al modello precedente nella qualità, prestazioni, adattabilità ed alla riduzione dei costi di produzione nelle diverse fasi del processo produttivo e nella vendita. Le innovazioni radicali rappresentano un salto di qualità rispetto ai prodotti e ai processi pre-esistenti e, di norma, sono legate ai risultati di ricerche nei laboratori funzionanti presso laboratori di industrie, di enti pubblici o di università. Ogni innovazione (progresso tecnico, PT) produce un cambiamento nella produttività dei fattori quindi modifica la configurazione della tecnologia. Nell'ambito della industria biotech diventa difficile separare il contributo alla produttività delle varie tecnologie che fanno parte del KET che influenzano non solo la riorganizzazione dei processi produttivi dell'impresa, le forme di collaborazione, le alleanze strategiche, le strategie di commercializzazione dei prodotti. .[2] La combinazione ottimale dei tipici fattori della produzione: capitale e lavoro viene decisa dalla convenienza misurata dalla loro produttività e costo, per cui l'effetto del PT è una combinazione fra la componente fisica/immateriale del fattore che agisce sulla produttività e la componente economica

[2] Il vantaggio competitivo si esprime attraverso tre principali effetti: economie di scala, barriere all'entrata e controllo di quote di mercato. Questi tre fattori economici consentono di avere un certo controllo sulla determinazione dei prezzi di mercato.

che agisce sul costo[3]. Una prima caratteristica del PT rilevante per l'innovazione biotech è la distinzione fra: i) PT esogeno definito l'incremento di produttività che deriva da fattori esterni all'impresa; ii) PT endogena definito incremento di produttività che deriva da una migliore ricombinazione dei fattori all'interno dell'impresa.

4.1.1 Natura esogena del PT

Solow (1970)[4] analizzando la natura esogena del PT, afferma che variazioni di produttività dei fattori sono in larga parte causate da eventi esterni all'impresa, soggetta ai mutamenti del PT esterno. In questo caso l'impresa non fa alcun sforzo per migliorare la produttività dei fattori dato che il PT è una variabile esterna che migliora la loro produttività senza che l'imprenditore abbia un ruolo attivo nel migliorare la produzione. Secondo questo filone, bastano pochi soggetti dotati di forte creatività e capacità innovative a dare un forte impulso alla produzione, che crescerà rapidamente per imitazione e in tempi più recenti con il contributo delle tecnologie ICT e delle reti d'impresa. Solow dimostra questo effetto empiricamente con i dati rilevati su serie storiche della produzione da cui si evince che le stesse quantità di input (L e K) e lo stesso rapporto K/L generano al tempo t+1 generano una produzione (Y) superiore al tempo t. Ciò conferma che l'incremento di produzione sia prevalentemente determinato da fonti esterne all'impresa e quindi dimostrando la natura esogena del PT (componente residuale del PT. La natura endogena del PT dipende invece dai mutamenti di produttività dei fattori di produzione K ed L, realizzate grazie alle innovazioni tecniche economiche ed organizzative dell'imprenditore. Questa capacità agisce sulla efficienza della tecnologia grazie alla combinazione di fattori materiali ed immateriali sviluppati all'interno dell'impresa e quindi differenzia la capacità competitiva delle imprese. Il differenziale di competitività sulle altre imprese ottenuto con innovazioni endogene innesca processi economici che si riflettono sulla riduzione dei costi, che a loro volta causano l'innalzamento di barriere all'entrata che ostacolando l'ingres-

[3] Secondo la definizione di Hicks il progresso tecnico può essere: i) neutrale detto "TFP-augmenting", che significa un aumento uniforme della produttività totale dei fattori senza mutarne la composizione; ii) capital intensive se aumenta la produttività di K che va a sostituire il lavoro, tipico dei processi di automazione, robotizzazione, IA e in genere nuove tecnologie che fanno largo uso di applicazioni derivate dalla ICT; iii) labour intensive se fanno uso più intensivo del lavoro. L'equilibrio della produzione a due fattori si ricava dal sistema a due equazioni e due incognite. La funzione di produzione Y = f (K, L) e la funzione dei costi C = ck*K + cL*L rappresenta il vincolo di spesa destinato all'acquisto delle risorse K e L. Differenziando e risolvendo si ottiene k) = (dY/dL / cL), pertanto all'equilibrio si ha l'uguaglianza fra le produttività marginali ponderate di tutti i fattori usati nella produzione.

[4] Solow, esaminando l'economia USA periodo 1909-1949, afferma che circa 1/8 dell'incremento totale di output era riconducibile ad un aumento del rapporto K/L, causato da una maggiore meccanizzazione del processo produttivo, e 7/8 al progresso tecnico inteso come fattore residuale non incorporato nei fattori di produzione.

so ad altri concorrenti creano le condizioni per le condizioni di condotte non concorrenziali basate sulla capacità di controllare i prezzi nel mercato. Questo potere viene esercitato in ambito biotech singolarmente o molto più frequentemente in coalizione con altre imprese che hanno l'interesse a collaborare per migliorare la produttività in funzione del vantaggio competitivo. Le componenti principali della crescita endogena sono: il guadagno di efficienza dovuto alla capacità di usare conoscenze coniugate per sviluppare attività di R&S ed il "learning by doing", apprendimento selettivo per esperienza, conoscenza e specializzazione. Queste innovazioni procurano due effetti: i) a livello tecnologico si riducono i costi per aumento di produttività a parità di fattori impiegati. Le idee innovative, le conoscenze tacite ed esplicite che rappresentano il capitale immateriale delle imprese biotech svolgono un ruolo importante nel promuovere l'innovazione; ii) a livello di mercato si creano le opportunità per una penetrazione nei mercati d'interesse dell'impresa per la migliorata capacità dei prodotti di soddisfare il cliente e con il supporto di strategie più sofisticate di marketing mix, viene migliorato il valore aggiunto della catena. Nei modelli a crescita endogena, a differenza del modello di Solow, le politiche possono favorire la innovazione, creando condizioni favorevoli al risparmio, l'accesso al credito da destinare ad investimenti soprattutto in risorse immateriali i maggiori responsabili del tasso di crescita della impresa[5]. Gli effetti esogeni ed endogeni sulla crescita vengono frequentemente rappresentati dalla funzione Cobb-Douglas (1928) dove A(t) rappresenta il PT esogeno e a e b sono i rendimenti di scala dei fattori[6].

$$Y = A(t)\, K^{\alpha} L^{\beta}$$

PT esogeno — PT endogeno-esogeno

4.1.2 Natura endogena del progresso tecnico

Gli economisti asseriscono che il miglioramento della efficienza della tecnologia dipenda in gran parte dall'accumulo di conoscenze, usate dall'impresa

[5] Un esempio di PT esogeno ed endogeno nella industria biotech è offerto dall' rDNA. Mentre questa novità era a conoscenza del mondo scientifico quindi PT esogeno spetta a Cohen la capacità di averla convertita in tecnologia applicata alla produzione inedita di nuovi prodotti espressione quindi di PT endogeno.

[6] Le analisi di growth accounting mirano a rilevare il grado di corrispondenza tra l'incremento quantitativo dei fattori (L e K) e la crescita economica. Le analisi sono orientate a verificare se la ragione del possibile scarto tra i due incrementi è attribuibile al progresso tecnico. Dato un valore iniziale C° ed un valore finale all'anno n detto Cn il tasso di crescita r si ottiene dalla formula: $Cn = C^{\circ}(1 + r)^{n}$; pertanto $\ln (Cn/C^{\circ}) = n^{*}\ln(1 + r)$

secondo modalità che dipendono dalle capacità dell'imprenditore. Sono quindi focalizzati sullo sviluppo di competenze ed abilità necessarie al trasferimento della tecnologia, alla ricerca del tipo di organizzazione che faciliti l'adattamento al processo evolutivo del PT. La produttività in ambito biotech è un concetto complesso: oltreché da fattori esogeni di crescita è influenzata da un insieme di fattori endogeni fra cui annoveriamo le modalità di organizzazione dell'impresa, la formazione delle competenze scientifiche e professionali, le caratteristiche del lavoro, le motivazioni del lavoro a migliorare con l'apprendimento le proprie prestazioni, l'adattamento ai regolamenti delle istituzioni, lo sviluppo del commercio internazionale, la capacità di fare rete per acquisire informazioni e tecnologie, i supporti forniti da strutture facilitanti quali cluster, parchi scientifici, incubatori, l'acquisizione di brevetti, la capacità di usare le tecnologie abilitanti, l'uso di piattaforme. Tutti questi contributi sono le numerose componenti di un quadro complesso del progresso biotech che contribuiscono a spiegare l'incremento di produttività a cui si collega il vantaggio competitivo e la crescita dell'impresa stessa. Cattura della conoscenza, capacità di incorporarla in tecnologie innovative effetti di spillover e vintage (Susman, 2007), competenze sulla organizzazione d'impresa in funzione di nuove tecnologie sono elementi che evidenziano le capacità di utilizzare a proprio vantaggio le potenzialità del progresso tecnico. Secondo un rapporto ENEA (2016, 2020)[7], l'analisi biotech per settori di applicazione evidenzia una propensione relativamente maggiore delle imprese che operano nei settori rosso e verde ad usare risorse e competenze interne nell'82% e nel 91% dei casi rispettivamente. I contributi alla R&S delle Istituzioni di ricerca pubblica, da imputare al PT esogeno sono indicati come relativamente più rilevanti dalle imprese che operano negli ambiti della R&S su conoscenze di base derivate dalle scienze omiche (genomica, proteomica, metabolomica, trascrittomica) per oltre il 73% adottate da imprese che operano nel red) seguite da imprese che operano nel settore primario (produzioni agricole ed allevamento) per circa il 58%. L'effetto innovativo è rafforzato da imprese generate da spin off e start up insediate nei cluster innovativi che fungono da catena di trasmissione della informazione scientifica. Si citano gli spin-off le cui attività sono specializzate soprattutto nella salute umana e chimica verde; assai più trasversale è l'ambito di interesse degli spin-off stimolati da istituzioni pubbliche tipo università ed enti di ricerca. Questo evidenzia la sinergia fra miglioramento di produttività delle risorse interne e collaborazione con il mondo della ricerca pubblica e con le altre imprese ed istituzioni tramite le collaborazioni in rete. Più complesso è misurare lo spillover di conoscenza a causa della difficoltà

[7] ENEA, 2016, Lo sviluppo dell'industria biotech in Italia: riflessioni sul ruolo e sulle esperienze delle PMI fra innovazione e politiche di supporto: cap 2 Il processo innovativo delle PMI biotech in un contesto di open innovation. Studio Ambrosetti (2018) IL ruolo dell'ecosistema dell'innovazione nelle scienze della vita per la crescita e la competitività dell'Italia.

di separare gli effetti immateriali sulla produttività prodotta nei laboratori privati e pubblici. La R&S effettuata internamente supporta la "capacità di assorbimento" necessaria alle imprese per acquisire ed assimilare nuove conoscenze sviluppate anche al di fuori della propria sfera produttiva secondo un approccio di "open innovation". Viene riformulata la definizione di PT biotech come processo innovativo continuo per l'acquisizione continua di conoscenze nuove atte ad aggiustare e ricombinare le tecnologie esistenti, con continui scambi di informazione di soggetti esterni. Relativamente meno importanti ai fini del processo innovativo appaiono, invece, l'acquisto di brevetti e/o licenze (rilevanti o molto rilevanti solo nel 21% dei casi) e le collaborazioni o consulenze con soggetti esterni (rilevanti o molto rilevanti per il 26% dei rispondenti). Sull'avanzamento del PT in ambito biotech occorre considerare lo sviluppo delle tecnologie informatiche (ICT) che hanno avuto effetti complementari nel mutamento delle metodologie sperimentali, nello sviluppo degli strumenti d'indagine, nell'analisi dei dati. Gli spillover di conoscenza originati da banche dati e contatti esterni hanno favorito l'acquisizione di conoscenze pratiche (learning-by-doing) da parte di altri utilizzatori di ICT con i quali si sono creati reti di collaborazione, che hanno contribuito allo sviluppo senza richiedere ulteriori costosi investimenti. Le ICT hanno favorito anche l'innovazione organizzativa delle imprese, contribuendo a creare strutture di raccolta, elaborazione e redistribuzione delle informazioni tra i soggetti che operano in rete. Sulla valutazione della produttività, si osserva che i modelli di "growth accounting" non sono ancora adeguatamente attrezzati per contabilizzare, il contributo dei cosiddetti intangibili. Questi fattori intangibili giocano un ruolo innovativo, che si aggiunge o si integra agli investimenti (misurabili) in R&S. Sebbene rappresentino input essenziali all'innovazione, non sono inclusi nella contabilità del PIL e quindi risultano dispersi nella metodologia di calcolo residuale della produttività totale (TFP). Contributi in tal senso sono stati elaborati da diversi autori (Lipsey and Carlaw, 2004; Nelson,1983; Dosi, 1988; Jorghensen et al.,1987; Romer, 1991; Grossman e Helpman, 1991). Le loro ricerche evidenziano il contributo della crescita endogena sul PT assumendo che la conoscenza scientifica e tecnologica sia un bene con caratteristiche semi-pubbliche (non rivale ma parzialmente escludibile poiché dipende dalla qualità del capitale umano disponibile ossia da risorse interne all'impresa. La stima dell'effetto delle risorse immateriali nella misura della produttività[8] viene effettuata dall'Istat che riporta il contributo dei

[8] La produttività secondo l'Istat (vedi OCSE, 2001) è il rapporto che intercorre tra il valore aggiunto (Y) e uno o più dei fattori produttivi impiegati per realizzarlo. In base a tale definizione, è possibile calcolare diverse misure riferite, rispettivamente, alla produttività dei singoli fattori lavoro e capitale e la produttività totale di entrambi, misurata dal rapporto tra il valore aggiunto e l'impiego complessivo dei servizi del capitale e del lavoro. Nel 2017 il valore aggiunto dell'intera economia ha registrato una crescita in volume del 2,1% rispetto al 2016. La produttività del lavoro, calcolata come valore aggiunto per ora lavorata è aumentata dello 0,8%, quella del capitale, misurata dal rapporto tra

due fattori alla crescita sul valore aggiunto totale dell'economia scorporando i contributi materiali e immateriali del capitale. Questi dati sono riportati nella tabella seguente (4.1).

Tabella 4.1. Contributi dei fattori capitale e lavoro alla crescita del VA: Italia, periodo 1995-2017. Fonte Istat report 2018, Misure di produttività

Anni	*Valore aggiunto (var. media annua)*	*Contributi alla crescita del valore aggiunto (punti percentuali)*					
		Lavoro	*Capitale*	*Capitale ICT*	*Capitale materiale non-ICT*	*Capitale immateriale non-ICT*	*Produttività totale dei fattori*
1995-2017	0,7	0,2	0,5	0,1	0,3	0,1	0,0
2003-2015	-0,1	-0,3	0,2	0,0	0,1	0,0	-0,1
2003-2009	-0,2	0,1	0,6	0,0	0,5	0,0	-0,9
2009-2015	-0,1	-0,6	-0,2	0,0	-0,2	0,0	0,7
2016	1,9	1,3	0,1	0,2	-0,2	0,1	0,5
2017	2,1	0,9	0,2	0,2	0,0	0,1	1,0

Condizioni non concorrenziali sono diffuse in ambito biotech per le diverse capacità delle imprese di appropriarsi dei fattori immateriali della conoscenza e nel tradurli in tecnologie atte a sviluppare processi di innovazione in mercati non contendibili. Ha poco senso, infatti, spiegare il contributo del lavoro alla produttività solo in base al numero di ore lavorate in quanto la maggior parte del contributo alla produttività è spiegato dall'alto contenuto di risorsa immateriale (formazione di elevato livello, capacità di elaborazione e progettazione, competenze scientifiche e tecniche, abilità professionali, gestione di conoscenze interdisciplinari, processi di automazione). Lo stesso dicasi per il capitale i cui contenuti immateriali sono rappresentati dalle nuove tecnologie derivate da conoscenze genomiche singole e combinate nelle tecnologie abilitanti da cui derivano le piattaforme produttive in grado di realizzare un'ampia gamma di prodotti e servizi, brevetti e licenze d'uso di tecnologie innovative disponibili a ricercatori e clienti. La presenza di costrutti tecnologici quali strutture ed apparecchiature di laboratorio che incorporano innovazioni informatiche per

il valore aggiunto e l'input di capitale, dell'1,2%. Tra il 1995 e il 2017 la produttività del capitale, ha registrato una significativa diminuzione: un calo medio annuo dello 0,7% risultante da un aumento dell'input di capitale (+1,4%) superiore all'incremento del valore aggiunto (+0,7%). Scomponendo il capitale per tipologia, l'input della componente che incorpora le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (Information and Comunication Technology - ICT) è aumentato in media del 2,8% all'anno, la componente immateriale non-ICT (che comprende la Ricerca e Sviluppo includono i prodotti della proprietà intellettuale diversi dal software, ossia ricerca e sviluppo, prospezioni minerarie e originali di opere artistiche, letterarie o di intrattenimento) del 3,5% e la componente di capitale materiale non-ICT dell'1,1%. Di conseguenza, la produttività del capitale ICT è diminuita del 2%, quella del capitale immateriale non-ICT del 2,7% e quella del capitale materiale non-ICT dello 0,4%.

esaminare on line ed archiviare dati e compiere elaborazioni statistiche, trasformando i dati in informazioni consentono di usare in modo più efficiente le nuove tecnologie HTS e NGS. Queste tecnologie hanno contribuito ad aumentare esponenzialmente la capacità di sviluppare esperimenti su larga scala la cui utilità viene implementata con l'aumentata capacità di elaborazione dei risultati sperimentali tramite tecnologie bioinformatiche e di intelligenza artificiale integrate nelle KET[9]. Queste due componenti del progresso tecnico hanno determinato un miglioramento consistente nella previsione dei risultati dei progetti di ricerca. L'elevato livello di sofisticazione tecnologica richiede un aumento della capacità delle imprese di disporre del know how per consentire a queste tecnologie, di aumentare il vantaggio competitivo. Questa variabilità è stata approfondita da Porter che ha proposto un'analisi della capacità competitiva dell'impresa attraverso i modelli seguenti: cluster, cinque forze e catena del valore. Il modello neoclassico d'impresa viene quindi contestualizzato in ambito biotecnologico, analizzando la natura e gli effetti delle innovazioni che a partire dagli anni '70 hanno mutato profondamente i comportamenti della impresa biotech. Il paradigma della conoscenza (KBV, Knowledge Based View)[10] ha contribuito ad interpretare gli effetti della conoscenza scientifica, la velocità di diffusione e le sue ricadute sulle attività e sull'organizzazione d'impresa; il paradigma della accumulazione di risorse (RBV Research Based View) rapporta il potenziale innovativo all'accumulo di risorse materiali e immateriali necessarie a sviluppare una tecnologia. Il paradigma delle competenze (CBV, Competence Based View) spiega la capacità della conoscenza scientifica maturata in ambito biotech di fertilizzare nuove tecnologie e processi produttivi sviluppando la specializzazione del lavoro e la capacità di approccio multidisciplinare sviluppato con l'interazione in rete. Questi contributi vengono introdotti per spiegare il ruolo della conoscenza come fattore peculiare che l'impresa biotech adatta, integra e riconfigura secondo le sue capacità organizzative interne, funzionali ai cambiamenti esterni di conoscenza, tecnologia, mercati ed istituzioni. L'altro paradigma, che sarà trattato nel capitolo successivo, analizza il contributo delle teorie organizzative del filone neo-istituzionale che assume come strutturali le

[9] Le KET sono definite tecnologie combinate ad alta intensità di conoscenza generata da un'elevata attività di R&S, sviluppata da un capitale umano le cui capacità di lavoro sono ottenute da lunghi cicli di formazione. Il risultato è lo sviluppo di rapidi cicli di innovazione e prodotti innovativi. Sono multidisciplinari, sistemiche e trasversali a molte aree tecnologiche e manifestano una tendenza verso la convergenza ed alla integrazione (EC, 2009).

[10] Nel suo Traité d'Economie Politique (1803), Say con notevole perspicacia descrive la conoscenza come una delle tre funzioni di qualsiasi attività economica. L'imprenditore è colui che usa la conoscenza (1) per sviluppare un processo produttivo (2) con tecnologie (3) appropriate all'obiettivo che intende conseguire. Egli introduce anche il concetto di incertezza come componente imprescindibile dell'attività economica, la cui esistenza implica la necessità di affrontare eventi imprevisti che alterano un risultato atteso, un concetto che verrà sviluppato più a fondo da Kirzner e Knight e Leibenstein.

imperfezioni di mercato. L'alterazione dei meccanismi competitivi genera costi di transazione che obbligano le imprese a modificare i loro assetti organizzativi ispirati ai modelli di agenzia che funzionano secondo organizzazioni gerarchiche. Le teorie manageriali sviluppate a partire dagli anni '70 hanno adottano questo schema teorico, ipotizzando che l'impresa sia governata da due soggetti economici con ruoli e gerarchie diverse nel governo dell'impresa: la proprietà e i manager. I manager sono agenti economici che sebbene in posizione gerarchica inferiore rispetto alla proprietà, dispongono di informazioni riservate con le quali sono in grado di condizionare i risultati economici dell'impresa e la distribuzione degli utili. Questa situazione consente di attuare giochi opportunistici (free riding) per appropriarsi di una quota dei profitti sottraendoli al proprietario dell'impresa (il principale). Questa condizione di asimmetria informativa si accentua nel contesto biotech con l'aumentata complessità delle decisioni di gestione e con la diversità di obiettivi perseguiti dai vari stakeholders.

4.3 Il comportamento dell'impresa biotech

Come osservato, il contesto biotech è caratterizzato da una continua evoluzione innovativa per i progressi scientifici e tecnologici in atto, la cui appropriazione assicura condizioni di maggiore competitività all'impresa "early adopter". Il continuo aumento di flussi informativi (nozioni scientifiche, tecniche di produzione e bioinformatiche, risorse finanziarie, attività istituzionali, gestione rischi) tipiche di questo settore produttivo in rapida evoluzione, spinge le imprese ad investire risorse per migliorare il proprio apparato di ricerca, interagendo con altre imprese per incrementare lo scambio di conoscenza complementari atte a sviluppare il proprio potenziale innovativo. La storia di questo mezzo secolo di sviluppo biotech suggerisce che l'abilità di accumulare risorse innovative, ad elevato contenuto immateriale, è stato il maggior responsabile dei differenziali competitivi fra le imprese biotech e fra il biotech e il manifatturiero. Nel biotech si osserva una struttura dicotomica che a differenza del settore manifatturiero tradizionale si è rivelata funzionale alla specializzazione ed alla crescita di competitività. La specializzazione consiste nell'affidare alle piccole imprese DBF il ruolo di produttrici di conoscenza e di innovazione ed ai GGB il ruolo di completamento della catena del valore finanziando la ricerca, la brevettazione e sviluppando le attività di business a valle. La loro collaborazione si è rivelata fruttuosa nel raggiungimento di vantaggi competitivi consistenti. Genomica, chimica combinatoria, bioinformatica, HTS hanno contribuito a sviluppare nuove metodologie di R&S soprattutto in campo medico-farmaceutico messe a punto dalle DBF, accelerando la scoperta di nuovi farmaci. Un altro elemento di cui occorre tener conto è la natura della innovazione biotecnologica cresciuta di complessità, per la sua natura composita che rende difficile ad un unico

soggetto coniugare i ruoli di ricercatore, di imprenditore-manager e di business man, specie quando l'impresa si evolve dallo stadio iniziale di start up a quello più avanzato di maturità con la prima quotazione in borsa (IPO-Initial public offering (Nelson e Winter, 1990). La piccola impresa (DBF) generalmente creata attraverso un'operazione di spin off o start up con meno di 10 addetti e fatturato non superiore ai 10 milioni di euro disponendo di risorse finanziarie adeguate, gode dei vantaggi di una minore responsabilità gestionale, una maggiore competenza scientifica ed una maggiore focalizzazione sulle attività di R&S, orientata allo sviluppo di progetti innovativi, al trasferimento tecnologico, alla messa a punto di prototipi e verifiche del loro funzionamento pre industriale. Per facilitare la nascita e contenere l'elevata mortalità di queste imprese biotech nelle prime fasi di sviluppo sono sorte strutture di supporto, nella fattispecie: gli incubatori d'impresa insediati in parchi scientifici e tecnologici che operano nei cluster, dove le imprese nascenti trovano il supporto e le competenze necessarie a superare i primi stadi di sviluppo. L'impresa manageriale rappresenta lo stadio più avanzato di sviluppo, di solito rappresentata da un grande gruppo biotech (GGB), vedasi i grandi gruppi operanti in campo medicale, farmaceutico o agrario con centinaia o migliaia di dipendenti e fatturato oltre 100 milioni) dove la competenza gestionale è indispensabile per l'amministrazione delle attività correnti che richiedono competenze multidisciplinari per affrontare decisioni gestionali e di mercato e per le decisioni di lungo periodo relative a progetti di ricerca poliennali che richiedono elevati finanziamenti e comportano forti rischi di fallimento.

4.4 Peculiari caratteristiche dell'Impresa biotech

L'economia biotech descrive i modelli di comportamento delle imprese biotech che operano in un contesto caratterizzato da i) norme restrittive sull'uso delle risorse naturali, (mantenimento della qualità originaria, della biodiversità, dell'equilibrio ecologico), che rappresentano i vincoli dell'impresa biotech; ii) diversi modelli formali e informali di imprese biotech (impresa individuale, societaria, ibrida, in rete, partnership, integrazioni e modelli ibridi, (vedi classificazione Capitolo II); iii) sviluppo del progresso tecnologico su diverse traiettorie responsabili della innovazione di prodotto/processo, economie di scala, barriere all'entrata, vantaggi competitivi. Queste trasformazioni economiche influenzano le condotte finalizzate alla ricerca del controllo dei mercati con significative ricadute sui risultati economici (Chandler, 1992); iv) adozione di modelli organizzativi e gestionali in grado di affrontare lunghi e costosi periodi di incubazione della innovazione con necessità di finanziamenti per assorbire i costi durante il periodo improduttivo o costi causati dal fallimento della ricerca. (Duca e Mine, 2002) L'ambiente nel quale operano le imprese biotech possiede

le seguenti caratteristiche: i) velocità di accumulo diversificate di conoscenze e competenze scientifiche e tecnologiche, che causano la comparsa di asimmetrie informative per le diverse capacità delle imprese di elaborare le conoscenze in tecnologie e prodotti per il mercato[11]; ii) aumento dei costi lungo gli stadi della catena del valore ed accelerazione della obsolescenza dei prodotti a causa della velocità della innovazione; iii) volatilità dei mercati per la componente finanziaria dovuta al costo del denaro, a fattori speculativi ed alle attese degli operatori sul business dei prodotti biotech (unicorno) più accentuate in caso di prodotti farmaceutici; iv) elevate barriere all'entrata imposte dalle grandi imprese biotech che esercitano un'azione di controllo su potenziali entranti; v) elevata componente di rischio dovuta al ritardo temporale tra l'inizio del progetto di ricerca e la sua conclusione con realizzazione di utili a copertura degli investimenti e dei rischi; vi) interessi diversificati e talora conflittuali fra diverse categorie di stakeholders (ricercatori, finanziatori, enti pubblici, municipalità, responsabili della produzione, del personale, delle strategie di marketing, di R&S) con possibile comparsa di comportamenti opportunistici; vii) controllo della conoscenza, risorsa di valore strategico per l'impresa biotech. Da questo esame si possono desumere quattro indicazioni per lo sviluppo della impresa biotech:

1) Le attività della impresa biotech sono frutto di tecnologie derivate dalla scienza, spesso complesse e difficili da mettere a punto per carenza di conoscenze e competenze. L'accesso alle nuove modalità di innovazione biotech e lo sfruttamento di quelle esistenti investono l'intero sistema economico necessario per la crescita dell'impresa. Le relazioni istituzionali e gli incentivi vengono usati per la realizzazione di strutture capaci di generare e sfruttare la conoscenza al fine di creare nuove opportunità di mercato.
2) Nuove aree scientifiche e tecnologiche creano valore economico secondo diverse modalità. Imprenditori, spesso con una eccellente formazione scientifica, si coalizzano tramite partecipazione in rete per affrontare i problemi della R&S e per accedere a mercati globali. Le aggregazioni fra imprese, distribuite geograficamente in varie aree del mondo, è la norma piuttosto che l'eccezione. Tali cambiamenti possono essere incorporati come miglioramenti del processo tecnologico effettuato da altre imprese, rappresentare beni intermedi, ceduti come input ad altre imprese della catena del valore e/o direttamente commercializzati o ceduti tramite licenze ed opzioni future sui risultati della ricerca scientifica. La conoscenza maturata all'interno di

[11] La funzione di apprendimento più frequentemente stimata è la seguente: $AC = a\ V^{b}$ dove AC è il costo medio unitario, $a > 0$ è il costo della prima unità prodotta e $b < 0$ rappresenta l'elasticità di AC rispetto a V che è il volume di produzione. Infatti: $dAC/dV = a*bV^{b-1} = dV\ dAC = a*b*V^{b}/V$ poichè $a*b*V^{b} = AC$ si ha che: $dAC/dV = b*AC/V$; da cui deriva che: $b = (dAC/dV) * (V/AC) = dAC\ /AC/dV/V$. La curva di apprendimento mostra quindi i costi unitari che decrescono in funzione del volume cumulato di produzione in analogia con l'andamento relativo alle economie di scala.

un'impresa può essere ceduta ad altre imprese tramite: cessione dei diritti di proprietà della scoperta, brevetti, licenze che aumentano la redditività dell'impresa e generano occupazione.

3) Le imprese svolgono la loro attività collaborando con diversi stakeholders i cui rapporti sono regolati da nessi contrattuali sviluppati in reti e network in grado d'influenzare la rapidità e la pervasività dei processi di innovazione biotech, riducendo la comparsa di comportamenti opportunistici. Questi legami e altre relazioni economiche e strutture sociali, costituiscono veri e propri sistemi di innovazione. Con questo modello di collaborazione le istituzioni possono sviluppare una serie di azioni congiunte che possono contenere i rischi di mercato.
4) L'impresa è intesa come organizzazione con livelli di competenza determinati da: i) capacità di trasformare la conoscenza in prodotti/processi innovativi; ii) sviluppo di competenze innovative generate dall'approccio multidisciplinare; iii) processi relazionali derivanti dall'interazione fra diversi stakeholders, responsabili dell'elaborazione complementare dell'innovazione. L'innovazione procurata da un farmaco ha importanti ricadute sul benessere delle persone, sulla loro partecipazione alla vita attiva e sul benessere sociale che ne consegue. iv) imprese sono dedicate alla produzione di conoscenze derivate dalla ricerca (DBF), altre usano la conoscenza come input nei processi di produzione, altre ancora supportano lo sviluppo della ricerca con la fornitura di servizi[12].

4.5 Dicotomia e complementarità fra piccole e grandi imprese biotech

Nei settori manifatturieri tradizionali la piccola impresa, seppure numericamente dominante, è poco rappresentativa nel contesto economico-industriale a causa dell'entità del fatturato, degli investimenti e delle esportazioni e della scarsa capacità di incidere sulle decisioni dei grandi gruppi chimico farmaceutici che dominano l'industria biotech a livello nazionale e mondiale (MNC). Seppur funzionalmente completa, non possiede delle dimensioni necessarie per competere con successo con le imprese di maggiori dimensioni per le ridotte economie di scala, la scarsità di finanziamenti che si traduce in insufficienti investimenti in R&S atti a creare innovazioni capaci di attivare business interessanti. Le PMI che operano in ambito biotech con dimensioni ancora minori (il numero delle microimprese con addetti inferiori alle 10 unità sfiora l'80% in

[12] Le imprese sono definite DBF se svolgono attività di ricerca per almeno il 75% del loro tempo o del costo delle risorse impiegate in attività di ricerca o gestione di piattaforme. Le service company (SC) forniscono servizi complementari di approvvigionamento di mezzi tecnici, consulenza, gestione, finanziari. (vedi cap. 3) Un esempio di applicazione di biotecnologie è rappresentato dal settore dei prodotti farmaceutici: un tempo prodotti con metodi chimici, oggi con impiego di organismi geneticamente modificati (OGM) per produrre le macromolecole richieste

Italia) non sono tuttavia realtà imprenditoriali marginali. Spesso il loro livello di specializzazione è molto elevato. Le modalità con cui nascono le piccole start up biotech in parte aggirano i limiti delle dimensioni. I giovani ricercatori che intendono mettere a frutto le loro competenze scientifiche, creando start up o coinvolti in spin off, mantengono stretti rapporti con l'Università in cui si sono formati e consentono all'Università di sperimentare sul campo la validità delle loro ricerche ancora sperimentali. Lo sviluppo impetuoso delle biotecnologie soprattutto nell'industria medico-farmaceutica ha modificato l'approccio aziendale verso la R&S. Le evidenze di tale approccio sono i parametri di misura degli investimenti in R&S, la correlazione fra investimenti e turnover, il numero di brevetti realizzati ed il numero di prodotti in fase di sperimentazione clinica e di approvazione. Essendo la missione delle DBF orientata alla R&S, spesso sono carenti in competenze gestionali, esperienza e risorse finanziarie necessarie per sostenere i costi nel lungo periodo di sperimentazione e non sono in grado svolgere efficacemente le attività di business. Le grandi imprese all'opposto sono in grado di realizzare con maggiore efficacia le strategie di business grazie alla conoscenza del mercato, all'immagine del proprio marchio, alla struttura logistica e al business ma evidenziano una minore competenza nelle attività di R&S a cui sono meno interessate. Pertanto il completamento funzionale si attua fra grande e piccola impresa biotech con un rapporto sinergico di complementarità dato dalle diverse specializzazioni che permette di raggiungere performance eccellenti ai diversi livelli della catena del valore. Sulla innovazione di prodotto nel contesto "science based" le grandi dimensioni si realizzano attraverso accordi o processi d'integrazione con creazione di strutture ibride fra grande e piccola impresa, localizzate in cluster o con sistemi di produzione sovranazionali. In ambito biotech si richiede soprattutto la disponibilità di investimenti il cui costo è dato dal periodo di tempo necessario per la maturazione commerciale del prodotto. Nella tabella 4.2 si riporta l'evoluzione dimensionale, nel breve arco di tempo compreso fra il 2014 e il 2017, da cui si evince che mentre il numero di microimprese (< 10 addetti) tende lentamente a diminuire, cresce lentamente il numero delle piccole imprese (10-49 addetti), delle medie imprese (50-249 addetti) mentre rimane stabile il numero delle grandi imprese (oltre 250 addetti).

Tabella 4.2. Evoluzione dimensionale delle imprese biotech per n° addetti. Fonte BioinItaly 2018

Dimensioni	*2014*	*2015*	*2016*	*2017*
Micro < 10 add	60%	59%	58%	57%
Piccole 10-49	17%	18%	18%	19%
Medie 50-249	13%	13%	14%	14%
Grandi > 249	10%	10%	10%	10%

A conferma del fatto che le dimensioni non rappresentano un fattore strutturale ostativo della innovazione, si evidenzia la capacità innovativa delle PMI biotech italiane in riferimento all'ammontare degli investimenti ed al numero di brevetti. Per gli investimenti, il 72% delle imprese fa ricorso all'autofinanziamento, quasi il 40% delle imprese ha avuto accesso a contributi in conto capitale, pubblici o privati, mentre solo il 22% ha fatto ricorso a capitale di debito. Un fattore limitante dello sviluppo d'impresa è la debolezza del mercato italiano del capitale di rischio: solo il 6% delle imprese prese in esame ha potuto accedere a finanziamenti di Venture Capital, la forma più diffusa di capitale di rischio. Il settore pubblico rappresenta ancora una fonte di accesso al capitale per le imprese, soprattutto nelle prime fasi di sviluppo. Esaminando dati recenti (rif. 2017) si evince che più della metà delle imprese attive (il 57% del totale, corrispondente a 323 imprese), è costituita da imprese che dedicano almeno il 75% degli investimenti "intra-muros" in R&S ad attività di ricerca biotech. Di queste, ben 296 sono a capitale italiano, un numero che dal 2014 al 2016 è cresciuto del 16%. Nell'ambito delle attività biotech delle imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano, l'incidenza media degli investimenti in R&S intra-muros sul fatturato è del 24% e per oltre il 63% di queste aziende è superiore al 40%. La maggior parte di queste imprese effettua esclusivamente attività di ricerca (DBF) senza essere coinvolta, se non occasionalmente, in attività produttive. L'intensità degli investimenti intra-muros e la quota di addetti dedicati a ricerca e innovazione sono maggiori nelle imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano, che essendo prevalentemente di micro o piccole dimensioni, risultano più focalizzate sulle operazioni di ricerca e di produzione. Focalizzando l'analisi sugli anni più recenti, in valori assoluti, si rileva un calo del numero di nuovi brevetti biotech italiani, in linea con le dinamiche internazionali. Mediamente la quota di brevetti generata dalle imprese biotech italiane rimane costante intorno al 30%, mentre il rimanente 70% è generato prevalentemente dal sistema della ricerca pubblica e universitaria o da soggetti esteri.

4.6. Reti di collaborazione e NEIO (Nuova economia industriale)

Il regime di innovazione aperta della industria biotech suggerisce che le imprese, alla ricerca di un vantaggio competitivo attraverso la innovazione, tendano ad aggregarsi ad altre imprese per scambiare conoscenze, idee e tecnologie al fine di realizzare prodotti innovativi utilizzando diversi canali: mercati tradizionali, licenze, reti di scambio o altro. Gli aspetti che caratterizzano la novità di questo regime sono: 1) l'innovazione non è solo prodotta all'interno di una industria e trasmessa alle imprese del settore, ma è frutto di scambi realizzati in reti di relazioni gestite anche dalla singola impresa che offre le sue conoscenze complementari e strategiche per sviluppare l'innovazione; 2) l'orientamento

al business come strategia d'impresa per commutare l'innovazione in valore approfittando delle opportunità offerte dal mercato e dalla rete. Chesbrough et al. (2006) enfatizza l'importanza nel processo innovativo d'impresa della conoscenza esterna, che viene aggiunta alla conoscenza prodotta all'interno dell'impresa per creare innovazione. L'innovazione aperta è presentata come l'antitesi del modello verticalmente integrato (FIPCO) diffuso a partire dagli stadi iniziali di sviluppo biotech dell'industria farmaceutica. Secondo questo modello la intera catena del valore viene realizzata all'interno di un gruppo di imprese specializzate nelle attività inerenti la catena del valore. L'impresa partecipa attivamente al mercato della tecnologia, acquisendo proattivamente le tecnologie necessarie con collaborazioni tipo spin-off, accordi di licenza, joint venture ed altro. Questo approccio favorisce lo sviluppo del modello di business rivolto a sfruttare il potenziale valore della conoscenza[13]. Lo scambio esterno di conoscenza è in grado di implementare l'efficienza della propria tecnologia i cui vantaggi sono i seguenti:

- migliore comprensione di una o più tecnologie (innovazioni tecnologie singole, combinazione di tecnologie (tecnologie abilitanti), piattaforme tecnologiche);
- aumento dell'interdipendenza tra tecnologie distintive per la fornitura di specifici prodotti;
- accelerazione del ciclo di vita del prodotto;
- aggiornamento delle competenze chiave per migliorare il vantaggio competitivo globale.

4.7 Le ragioni che giustificano le alleanze

Le alleanze offrono una soluzione alternativa all'integrazione o al mercato. Per le transazioni che richiedono scambi di beni altamente specifici, l'internalizzazione degli scambi all'interno di una organizzazione gerarchica di imprese può essere preferita a causa degli alti costi legati al numero ridotto di transazioni che incide fortemente sull'efficienza di mercato per mancanza di riferimenti sui prezzi degli scambi e la loro volatilità causato dalla bassa attività di mercato.

[13] Il concetto di business differisce da quello di mercato. In un mercato tradizionale due individui scambiano fra loro prodotti, in un mercato virtuale lo scambio avviene senza che i soggetti siano fisicamente presenti. Per business s'intende qualunque attività che porti alla valorizzazione del prodotto, quindi, s'include il processo d'innovazione, la tecnologia, la catena del valore, la proposta di valore, i costi ed i ricavi dei vari step della catena e le azioni di valorizzazione del prodotto che includono le tradizionali attività di vendita, marketing mix, cessione di licenze d'uso di tecnologie, brevetti, quotazioni in borsa, valore delle azioni. Il modello di business nella versione proposta da Osterwalder (vedi BM canvas cap V) consente di rappresentare visivamente il modo in cui un'azienda crea, distribuisce e cattura valore per i propri clienti usando uno schema composto di nove sezioni concatenate.

Le alleanze sono forme di collaborazione alternative, meno stringenti delle fusioni e dei processi d'integrazione[14]. L'economia dei costi di transazione prevede che questa soluzione sia da adottare nel caso in cui i costi di internalizzazione o i rischi di stabilire delle relazioni contrattuali inefficienti siano superiori a quelli richiesti per creare l'alleanza. Oltre ai costi un altro motivo che giustifica le alleanze è l'acquisizione di risorse complementari quali brevetti, marchi, conoscenze idiosincratiche su tecnologie e processi (Teece, 1986). Dal punto di vista delle risorse, il vantaggio competitivo sostenibile dell'impresa dipende dalla possibilità di realizzare un portafoglio di attività strategiche utilizzando risorse non proprietarie ma condivise attraverso le alleanze. È improbabile che una start-up orientata allo sviluppo di una tecnologica disponga, anche, di una serie completa di servizi di produzione, industrializzazione, marketing e distribuzione necessari per realizzare l'intera catena del valore. È piuttosto probabile che sia necessario utilizzare tecnologie complementari da combinare con le proprie tecnologie. Un esempio: la collaborazione con società di bioinformatica, nello sviluppo di una tecnologia HTS, combina la tecnologia dell'informazione con la biotecnologia e richiede la collaborazione con altre società tecnologiche per fornire competenze complementari. Sulle capacità dinamiche Teece et al. (1997), afferma che la capacità di sopravvivenza di un'impresa consiste nell'aggiornare e rinnovare costantemente le conoscenze disponibili come risposta ai rapidi cambiamenti tecnologici incorporandola attraverso alleanze strategiche e collaborazioni in rete. La "capacità di assorbimento" si manifesta in imprese medio-grandi che possono trarre vantaggio dalle nuove tecnologie (Cohen e Levinthal, 1990) a seguito di investimenti cospicui nella scienza di base che aiuta a sviluppare tecnologie complesse come quelle uste in ambito medicale e farmaceutico. Le conoscenze specialistiche delle piccole imprese e le capacità manageriali dei grandi gruppi si esprimono attraverso alleanze che riflettono la tipologia dei partner e la finalità dell'alleanza. Cambiamenti nei mercati della tecnologia hanno migliorato la facilità con cui la tecnologia vengono condivise fra partner. La facilità con cui viene diffusa la innovazione "aperta" e la spinta esercitata nella proliferazione di diverse strutture di supporto, suggeriscono di esaminare l'effetto della collaborazione interaziendale fra imprese per rafforzare i processi di apprendimento innovativo. La diffusione del network collaborativo viene spesso considerata la risposta a processi accelerati di obsolescenza

[14] Si supponga che le due imprese abbiano la seguente funzione di costo: imp 1: $C = 30 - 0{,}7\,q + 0{,}04\,q^2$; imp 2: $C = 40 - 0{,}7q + 0{,}05\,q^2$; operando congiuntamente la funzione di costo è: $C = 20 - 0{,}7\,q + 0{,}03\,q^2$. L'impresa meno efficiente è la 2 il cui costo_{min} è $dC/dq = 0$ quindi $0{,}7 = 0{,}1q$ da cui $q = 7$ e $C = 37{,}55$. Assumendo 37,55 il prezzo di riferimento per tutte le tre soluzioni abbiamo: impresa 1: $c_{min} = 27$, q al $c_{min} = 9$, per $p = 37{,}55$ e $q = 9$, $P = 95{,}5$; impresa congiunta: $c_{min} = 16$, q al $c_{min} = 12$, P per $p = 37{,}55 = 244$. Se le due imprese si accordano per una ripartizione dei profitti al 50% si avrà che ognuna percepisce 122 con un guadagno differenziale in più di 26,51 per l'impresa 1 e 122 per l'impresa 2. L'eccesso di produzione ai costi $_{min}$ è di 4 unità che le due imprese decideranno come gestire.

tecnologica o di scarsità di risorse e competenze (Martinez-Sanchez et al., 2009). Uno dei metodi più usati per il potenziamento della capacità innovativa è attraverso le reti di cooperazione. Secondo Pisano (1990) e Menard (1994), queste reti si configurano come forme ibride di organizzazione d'impresa, realizzate secondo una molteplicità di accordi che vanno dal semplice accordo informale di collaborazione, alle partnership, all'impresa ibrida, all'integrazione verticale completa (Ménard, 1997). Gli accordi sono formalizzati da contratti (multilaterali o bilaterali) le cui clausole regolano le collaborazioni per sviluppare attività complementari della catena del valore. Le condizioni economiche per garantire il successo della rete sono il riconoscimento fra i possibili partner di reciproche interdipendenze basate su interessi comuni e la presenza di un network capace di guidare la costituzione e l'avvio della rete. Queste reti organizzate su più livelli affrontano i problemi della innovazione integrando le conoscenze scientifiche trasmesse dalle università alle PMI che elaborano sperimentalmente le conoscenze scientifiche sviluppandole nei laboratori secondo linee progettuali definite in progetti di ricerca applicata. Le tecnologie sono la risultante della combinazione di biotecnologie di nuova generazione: rDNA, PCR, NGS, HTS, CRISPR-Cas9, genomica e bioinformatica, ICT), che tendono a smaterializzare le attività di ricerca tradizionale svolta in laboratorio che vengono sostituiti da processi di simulazione "in vitro e in silico". La crescente specializzazione della catena del valore: ricerca di base ed applicata, trasferimento e conversione tecnologica, industrializzazione del processo produttivo (scale up) e strategie commerciali, hanno influito sui cambiamenti organizzativi dell'impresa e sui loro rapporti di partecipazione. Questi cambiamenti impongono di migliorare il controllo dei flussi informativi ai diversi livelli della filiera mediante stipula di accordi di partecipazione con altre imprese a valle e a monte. L'OECD definisce queste partnership sviluppate in rete: "Accordi di cooperazione basati su contratti vincolanti o accordi informali di collaborazione con definizione delle attività reciprocamente condivise". Nei contratti si definiscono le principali regole di collaborazione basate su: programma di cooperazione con definizione degli obiettivi, condivisione di responsabilità e delle risorse, ripartizione dei rischi e benefici per un periodo di tempo di durata del progetto. La partnership è un rapporto dinamico tra diversi attori che operano nelle reti di imprese di uno specifico contesto territoriale e formano un cluster che si estende a livello verticale con la creazione di filiere produttive, coordinate da imprese leader capaci di organizzare e dirigere le transazioni in ogni direzione della filiera. Compito dell'impresa leader è di assicurare un flusso stabile di ordini di acquisto e vendita di beni e servizi, di consolidare la presenza sul mercato nazionale promuovendo l'uso di tecnologie efficienti. Il ruolo delle imprese di media grandezza è di assicurare la continuità dei flussi di fornitura con imprese subfornitrici di piccole dimensioni. Nella tabella 4.3 si riporta la descrizione di varie tipologie di

relazioni inter-organizzative finalizzate al potenziamento della capacità competitiva. Vengono riportate le principali strategie di collaborazione tra organizzazioni ibride classificate in base al tipo di rapporto instaurato con il partner: i) equity joint-venture; ii) alleanze strategiche contrattuali (accordi di "in-licensing" o "out-licensing"); iii) partnernship informali. Le prime prevedono la creazione di un nuovo gruppo detto newco partecipata dalle società partner; le seconde prevedono relazioni regolamentate da contratti di collaborazione; le terze cooperano con accordi informali che non vincolano i partner ad obblighi di natura contrattuale.

Tabella 4.3. Tipologie di accordi fra imprese

HIERARCHICAL RELATIONS	Through acquisition or merger, one firm takes full control of another's assets and coordinates actions by the ownership rights mechanism
JOINT VENTURES	Two or more firms create a jointly owned legal organization that serves a limited purpose for its parents, such as R&D or marketing
EQUITY INVESTMENTS	A majority or minority equity holding by one firm through a direct stock purchase of shares in another firm
COOPERATIVES	A coalition of small enterprises that combine, coordinate, and manage their collective resources
R&D CONSORTIA	Inter-firm agreements for research and development collaboration, typically formed in fast-changing technological fields
STRATEGIC COOPERATIVE AGREEMENTS	Contractual business networks based on joint multi-party strategic control, with the partners collaborating over key strategic decisions and sharing responsibilities for performance outcomes
CARTELS	Large corporations collude to constrain competition by cooperatively controlling production and/or prices within a specific industry
FRANCHISING	A franchiser grants a franchisee the use of a brand-name identity within a geographic area, but retains control over pricing, marketing, and standardized service norms
LICENSING	One company grants another the right to use patented technologies or production processes in return for royalties and fees
SUBCONTRACTOR NETWORKS	Inter-linked firms where a subcontractor negotiates its suppliers' long-term prices, production runs, and delivery schedules
INDUSTRY STANDARDS GROUPS	Committees that seek the member organizations' agreements on the adoption of technical standards for manufacturing and trade
ACTION SETS	Short-lived organizational coalitions whose members coordinate their lobbying efforts to influence public policy making
MARKET RELATIONS	Arm's-length transactions between organizations coordinated only through the price mechanism

4.8 Joint venture

La joint venture svolge un ruolo importante nello sviluppo biotech. Tale associazione comporta la condivisione di risorse con la costituzione di un network dove i soggetti più preparati sotto il profilo scientifico, economico ed organizzativo, orientano le strategie di sviluppo collaborativo verso obiettivi realizzabili

(vedi gli hub di San Francisco Bay e di Boston, i cluster sparsi in tutti i paesi). Il vantaggio delle joint venture consiste nella condivisione di risorse tangibili e soprattutto intangibili per la creazione di un vantaggio competitivo durevole. Si hanno due tipi importanti di joint-ventures: joint-venture contrattuali e societarie; le prime si fondano esclusivamente su uno o più accordi contrattuali, che definiscono, i ruoli, gli obblighi reciproci. Le joint-venture societarie essendo uno strumento utilizzato per la gestione di collaborazioni più complesse, pur condividendo la stessa logica nella ripartizione di ruoli ed obblighi, basano la loro collaborazione su una forma d'impresa congiunta, attraverso la costituzione di una nuova impresa, con una propria identità e personalità giuridica propria, nella quale confluiscono le competenze (organizzative, tecniche, gestionali) e le risorse da condividere fra le Parent companies (finanziarie, immateriali, umane etc.). I tre principali vantaggi che derivano dalla partecipazione al capitale di rischio della joint-venture sono: l'accesso preferenziale a risorse e competenze; migliore allineamento di interessi tra i co-venture e tra i partner. Nelle collaborazioni fra grande e piccola impresa possono verificarsi situazioni di giochi opportunistici (free riding). È il caso in cui un progetto di ricerca abbia richiesto più risorse rispetto a quelle previste dalla PMI per continuare nello sviluppo della collaborazione. La grande impresa finanziatrice può esercitare un azzardo morale ritardando i pagamenti e richiedendo continue verifiche con l'analisi costi-benefici. È necessario quindi definire accuratamente la natura dei rapporti contrattuali, i costi e i rischi delle rispettive partecipazioni, le penalizzazioni in caso di inadempienze, le modalità di arbitraggio in caso di conflitti fra le parti. Le partnership fra grande e piccola impresa possono essere classificate in: 1) relazioni di offerta sviluppate verticalmente lungo la filiera per coordinare i rapporti di scambio di risorse fisiche ; 2) relazioni orizzontali per scambi di conoscenze e servizi allo stesso livello della filiera; 3) alleanze finalizzate all'acquisizione di risorse immateriali attraverso partnership, licenze, acquisizioni ed alleanze per unità di gestione dei processi innovativi realizzati con contratti di ricerca, corporate venturing, acquisizioni e fusioni.

4.9 Alleanze strategiche e collaborazioni cooperative

Nei settori farmaceutico e delle biotecnologie, caratterizzati da elevata specializzazione e tassi di sviluppo tecnologico e da un orientamento alla globalizzazione sempre più avanzata, l'alleanza è uno strumento fondamentale per acquisire una posizione competitiva. Le alleanze strategiche cooperative si costituiscono con contratti di varia natura che definiscono le relazioni di collaborazione, gli obiettivi, i milestone, i risultati intermedi e finali condivisi fra partner di progetto, rischi e ripartizione dei profitti. Esempi di collaborazione sono: il franchising e il contratto di venture capital. Il franchising consiste in

una forma di cooperazione tra due partner, il franchisor e il franchisee, in cui il primo soggetto (franchisor o affiliante, cede al secondo (franchisee o affiliato) il diritto di vendere prodotti, servizi o tecnologie, dietro pagamento di royalties. L'affiliato ha, invece, l'obbligo di vendere esclusivamente i prodotti dell'affiliante, beneficiando della sua assistenza gratuita sulle attività di gestione, marketing, formazione del personale.

Il contratto di venture capital prevede l'apporto da parte di un'impresa, identificata da una persona fisica detta venture capitalist, di risorse finanziare ed eventualmente manageriali (consulenza alla direzione ed alla gestione) ad una costituenda realtà imprenditoriale (in genere, una start up) che dimostra una promettente prospettive di crescita. L'obiettivo è sostenere l'idea imprenditoriale nella fase di start-up attraverso il finanziamento degli stadi iniziali improduttivi, ad elevato consumo di capitali, ottenendo poi, con la dismissione della partecipazione in fase di uscita un guadagno in conto capitale. Pertanto, questa forma di collaborazione consente alla start-up di ottenere le risorse (finanziarie e manageriali) necessarie per il decollo dell'attività, mentre il venture capitalist realizzerà un capital gain come frutto delle sue scelte di investimento all'atto della uscita dalla venture. Il ricorso alle partnership con le università rappresenta una valida alternativa alla strategia di M&A da parte di imprese già insediate di maggiori dimensioni per affrontare lo sviluppo ad alta intensità di ricerca. Attraverso la collaborazione con università ed enti di ricerca è possibile sostenere e migliorare tutti gli aspetti che riguardano le fasi di scoperta di nuovi prodotti di successo. Nel settore farmaceutico, la collaborazione di questo tipo tra atenei universitari, imprese tipo start up e spin off e grandi gruppi farmaceutici costituisce un network fruttuoso soprattutto nelle prime fasi di ricerca di lead, molecole che potenzialmente possono evolvere in farmaci. I centri di ricerca universitari possono velocizzare la conversione delle conoscenze della il processo di R&S del nuovo farmaco, contribuendo a ridurre i costi ad esso associati, attraverso la condivisione di un know-how specialistico e mettendo a disposizione le loro competenze[15]. Il costo degli acquisti esterni di materiali e beni di consumo rappresenta circa l'80% del fatturato ed il valore aggiunto o la remunerazione dei fattori interni il restante 20%. In alcuni casi le imprese committenti tendono a trasformarsi esse stesse in imprese di servizi fornendo le risorse nelle attività di progettazione, contatto con il cliente, finanziamento della produzione e di organizzazione della rete di fornitura.

[15] Alcuni esempi: l'istituto Karolinska di Stoccolma ha creato un centro di ricerca finanziato dall'azienda farmaceutica londinese AstraZeneca con 100 milioni di dollari nel luglio 2013; Pfizer ha creato negli Stati Uniti il "Center for Therapeutic Innovation" (CTI), grazie al quale ha sviluppato e sostenuto collaborazioni di ricerca con molteplici università, finalizzate, principalmente, alla scoperta di nuove modalità bio-terapeutiche.

4.10 Collaborazioni fra grandi gruppi farmaceutici (GGF) e piccole imprese DBF

Per comprendere l'importanza delle partnership in R&S fra grandi gruppi farmaceutici e piccole DBF, si esaminano tre elementi che influenzano le performance della R&S: la dimensione dell'impresa, il decentramento produttivo (outsourcing) e l'area terapeutica. Per quanto concerne il primo punto, secondo un'indagine condotta dal Deloitte Centre for Health Solutions, le piccole imprese sostengono costi per i vari test farmacologici nello stadio avanzato del processo di sviluppo del farmaco, che sono inferiori rispetto alle grandi case farmaceutiche e presentano anche tassi di rendimento delle innovazioni più elevati. Il successo delle attività di R&S delle piccole imprese è da attribuire alla maggiore flessibilità e rapidità nelle decisioni e nella focalizzazione delle risorse rispetto l'obiettivo pianificato. L'inferiorità dei costi è in alcuni casi giustificata dal fatto che i costi di ricerca sono sostenuti dalle istituzioni universitarie che sono collegate alle PMI e con le quali mantengono attivi rapporti di scambio. I grandi gruppi farmaceutici beneficiano della collaborazione con le DBF, per il potenziamento della R&S finalizzate alla riduzione dei costi e dei tempi di sviluppo di nuovi farmaci. Gli studi condotti sulle principali case farmaceutiche mostrano che le partnership capaci di generare performance migliori a lungo termine, sono quelle che vengono sviluppate da start up a partire dalle prime fasi (early stage) della R&S. Ciò è da attribuire al fatto che gli accordi early-stage hanno costi e rischi più bassi rispetto a quelli che comportano le fasi successive (early stage mezzanine e late-stage, periodo che si conclude con la IPO). La collaborazione dev'essere pianificata per un lungo periodo (almeno dieci anni), nel breve periodo non è possibile né migliorare le performance aziendali né colmare i vuoti presenti nelle pipeline, perché la realizzazione del flusso di ricavi da prodotti maturi ed approvati richiede un lungo periodo di messa a punto del farmaco. L'evoluzione scientifica e tecnologica del settore ha creato una situazione per cui è diventato quasi impossibile sia per le piccole imprese biotech che per i gradi gruppi farmaceutici (GGF), gestire tutte le fasi della catena. Si è reso necessario, per migliorare l'efficienza della catena, un decentramento produttivo ovvero il processo inverso alla integrazione verticale. Ciò avviene con una fitta rete di collaborazioni che coinvolgono i diversi attori della filiera (ad es. nuove società biotech, case farmaceutiche affermate, università, centri di ricerca, parchi scientifici, start up) che apportano proprie competenze al processo innovativo per garantirsi il vantaggio competitivo. Negli ultimi anni non è stato osservato un significativo aumento del numero di acquisizioni fra i GGF mentre sono aumentati i rapporti di collaborazione con le PMI Biotech (Chiesa e Toletti, 2004; Niosi, 2003; Powell et al., 1996)[16].

[16] Molti dei potenziali blockbuster approvati in anni recenti sono il risultato di business svolti in partnership tra piccole e grandi imprese farmaceutiche. Un esempio: Imbruvica, farmaco antitumo-

4.11 Il paradigma delle "risorse e competenze" RCV

Il paradigma delle "risorse e competenze" (RBV) viene introdotto per analizzare le cause del vantaggio competitivo d'impresa (VC). Qual è la giustificazione che consente a un'impresa di realizzare profitti maggiori di un'altra che opera nello stesso contesto produttivo con simili tecnologie? Quali sono le fonti del vantaggio competitivo? Sviluppato a partire dagli anni '80, il paradigma delle RCV assume che il VC venga generato dalle risorse interne di capitale e lavoro che spiegano il vantaggio competitivo potenziale della ricerca e delle tecnologie disponibile nel settore venga utilizzato in modo originale e creativo da un'impresa per realizzare prodotti preferiti dai clienti. Per comprendere la origine del VC occorre analizzare la natura delle risorse nell'impresa. Si possono identificare principalmente quattro tipologie di risorse:

- Capitale: risorse fisiche destinate ad attività produttive quali beni di capitale immobilizzati a lungo termine. Rappresentano la struttura produttiva e sono rappresentati da: impianti macchine, automezzi, strutture tipo laboratori, magazzini; risorse immateriali quali brevetti, licenze, marchi;
- Lavoro tipo1, destinato alla gestione dell'assetto direzionale: costituite dal personale che in linea gerarchica svolge i ruoli più elevati a livello manageriale di direzione e sviluppo dell'impresa, ai ruoli esecutivi di controllo di attività di reparto ai ruoli di routine di manutenzione e controllo d'impianto;
- Lavoro tipo 2, destinato alla gestione dell'assetto logistico-organizzativo: destinate alle funzioni di approvvigionamento dei mezzi di produzione, assetto del personale con assegnazione di ruoli e responsabilità, sistema informatico, gestione dati amministrativi e relazionali;
- Lavoro tipo 3, destinato alla gestione dell'assetto economico-patrimoniale. Svolgono le funzioni di controllo gestionale di breve periodo con rilevamento dei risultati e di lungo periodo per la pianificazione degli investimenti e delle fonti di finanziamento.

Penrose (1953) ipotizza che il vincolo alla crescita dell'impresa sia costituito dal limite di dotazione di capacità manageriali, inimitabili e non sostituibili, sia interne che acquisite dal mercato (capital endowment). Caratterizzati da processi discontinui, processi incrementali per accumulazione progressiva, capacità d'invenzione spesso a livello individuale, sono responsabili del miglioramento della capacità competitiva, e derivano dalla capacità d'integrazione a livello organizzativo. L'approccio RBV fornisce utili spunti per interpretare le decisioni d'impresa alternativi sia all'approccio strutturalista della economa industriale sia all'approccio contrattualistico dell'impresa che verrà trattato più avanti. Si sta affermando l'idea che in questo contesto dominato dalla conoscenza scien-

rale, è il risultato di una collaborazione in R&S tra Johnson&Johnson (tramite la sussidiaria Janssen Biotech Inc.) e Pharmacyclics.

tifica e dalla innovazione aperta, le capacità richieste nell'affrontare l'innovazione siano disponibili all'interno e questa dotazione di risorse differenzia profondamente i comportamenti delle imprese. La RBV assume che la capacità di accumulare e gestire risorse tangibili e intangibili (conoscenza, tecnologia, management, organizzazione, capitale umano, finanza, business, capacità dinamiche ed altro) sia una caratteristica dell'impresa. Questa dotazione si traduce in capacità e competenze distintive, non imitabili, idiosincratiche, non sostituibili e non scambiabili in grado di migliorarne il vantaggio competitivo. (Barney, 1991). Lo sviluppo della informatica ha reso possibile gestire una massa di dati impensabile fino a poco tempo fa e nuove tecniche automatizzate di laboratorio hanno mutato i tradizionali metodi di ricerca biotecnologica accelerando il flusso di dati sperimentali. Ciò ha richiesto di rivedere gli schemi interpretativi della R&S, l'incorporamento della R&S nelle tecnologie abilitanti e lo sviluppo dei vantaggi competitivi attraverso reti collaborative d'impresa integrandoli in strategie di business. L'attenzione all'organizzazione interna delle risorse e competenze può essere collegata alle teorie della capacità dinamica intesa come risposta alle opportunità ed alla capacità di assorbimento tra cui l'esplorazione esterna e l'utilizzo delle opportunità ambientali che sono in grado di mutare significativamente le prestazioni dell'impresa. Per capacità dinamiche s'intende la capacità di un'organizzazione di ricombinare risorse e competenze interne ed esterne per rispondere ai cambiamenti ambientali e rinnovare le competenze secondo i mutamenti di scenario.

4.12 Ricadute della RBV

La diversità dei modelli organizzativi e normativi, come suggerito dalle esperienze più diverse delle imprese biotech, suggerisce di focalizzarsi sulla natura e sulle caratteristiche del governo delle relazioni poiché queste appaiono essere il fattore chiave del successo dell'impresa in un contesto di elevata innovazione. A questo proposito numerosi autori hanno utilizzato la teoria dei costi di transazione per spiegare le diverse forme ibride di governo nel continuum fra mercato e gerarchia. Questo approccio assume che le imprese del settore biotech siano eterogenee per dotazione di risorse e che questa condizione persista nel tempo poiché le risorse richieste per mettere a punto le strategie dell'impresa biotech non sono perfettamente mobili (alcune risorse non possono essere scambiate nei mercati tradizionali e sono difficili da accumulare, imitare o decodificare). Il vantaggio competitivo viene pertanto generato da una combinazione di risorse immateriali strategiche quali conoscenze scientifiche e tecnologiche, competenze del personale specializzato, o molto specializzate quali strutture di laboratorio, piattaforme biotecnologiche. Se l'impresa è carente per una di queste risorse, la soluzione migliore è acquisirle dall'esterno attraverso accordi

di scambio usando licenze, associazioni temporanee d'impresa, accordi di partnership, joint venture, franchising, acquisizioni e collaborazioni con università (Chesbrough, 2003). Gli studi di strategia aziendale hanno progressivamente spostato l'enfasi della innovazione dall'ambiente esterno alle risorse interne, attribuendo crescente importanza alle competenze sviluppate all'interno di una organizzazione che generano i processi endogeni atti alla creazione di valore delle imprese. La RBV imputa all'accumulo di risorse interne, il miglioramento di performance economica rispetto alle imprese concorrenti. Il vantaggio competitivo viene letto in una prospettiva dinamica, capace di mettere in luce anche i processi di sviluppo di risorse e competenze e di apprendimento. Nel settore biotech alcune imprese operano ad un livello maggiore di efficienza rispetto altre imprese perché sono in grado di accumulare maggiori informazioni essendo meglio attrezzate intellettualmente e strumentalmente ed abili nell'utilizzo della componente immateriale e semantica dell'innovazione, capaci di esplorare le banche dati e librerie geniche, inserite in un network attivo di ricerca capaci di attrarre maggiori mezzi finanziari. L'impresa biotech si propone come soggetto attivo nella struttura dell'industria in grado di generare, attraverso nuove tecnologie fra cui l'intelligenza artificiale, la robotica e le tecnologie implementate dalla ICT pe nuovi modelli concorrenziali potenziati da alleanze strategiche che rafforzano lo sfruttamento delle complementarità delle collaborazioni esterne con altre imprese e strutture di supporto tipo reti, cluster, incubatori, distretti. Differenze comportamentali e di efficienza gestionale della impresa biotech, imputabili alle differenti abilità nell'uso delle risorse endogene, generano differenziali di produttività tra le imprese operanti nel medesimo settore. Fino agli anni '80 i risultati di gestione erano attribuiti alla diversità delle strutture delle imprese di un settore per la loro abilità di creare differenziali di costo sfruttando meglio la tecnologia esistente (Wernerfelt, 1995; Barney, 1995). Seguendo il paradigma della RBV il focus della competizione si sposta dai fattori fisici combinati in modo da sfruttare i vantaggi di scala delle tecnologie s fattori immateriali di conoscenza, economici ed organizzativi responsabili del vantaggio competitivo. Una struttura biologica è regolata nel suo metabolismo da un software bio-informatico responsabile della velocità di trasformazione di una molecola. Conoscendo il gene che determina il metabolismo e modificandolo con tecniche genomiche si può variare l'efficienza del processo produttivo ed ottenere vantaggi economici. La componente biologica viene quindi finalizzata alle esigenze produttive col contributo della conoscenza sul funzionamento del gene. Dal punto di vista organizzativo la scelta della combinazione delle risorse esclusive ed idiosincratiche dipende dalle caratteristiche professionali ed intellettuali dello staff direttivo e tecnico, dalla loro capacità di gestire le innovazioni e di interfacciarsi con complessi sistemi generatori di innovazione. Il materiale pubblicato in questi anni mette in evidenza la grande eterogeneità del settore,

la prevalenza numerica di piccole imprese che in genere risultano subfornitrici di imprese più grandi e in alcuni casi anche produttrici di interessanti innovazioni di tipo incrementale. ll ruolo delle risorse strategiche si accentua a partire dagli anni '80 e '90: con il crescere dell'importanza delle risorse immateriali basate sulla conoscenza che circolano sempre più velocemente a seguito dei progressi delle ICT della genomica e della bioinformatica che impattano sul progresso biotech. L'approccio strategico fondato sulle risorse, noto come RBT si concentra sulla valutazione della posizione competitiva dell'impresa in funzione del suo potenziale innovativo, prima che sui bisogni che cerca di soddisfare. Inserita nel contesto della science based economy, le risorse sono un insieme di fattori tangibili e intangibili che l'impresa controlla direttamente o indirettamente nella messa a punto delle tecnologie. Con la RBV le risorse intangibili acquistano rilevanza crescente: rappresentate dal capitale della conoscenza acquisita e dalla capacità di elaborare informazioni da una mole rilevante di dati, esse formano il patrimonio aziendale a cui si aggiungono la fidelizzazione dei clienti, le relazioni con gli stakeholders e le risorse umane delle conoscenze e competenze maturate in lunghi periodi di formazione. Secondo una definizione generalista si definiscono risorse "tutte le risorse materiali e immateriali, le capacità organizzative, l'abilità nel trattare l'informazione, il know-how interno, l'esperienza, che consente all'impresa di concepire e attuare strategie per migliorare l'efficienza e l'efficacia delle decisioni finalizzate ad accrescere Il valore secondo le seguenti funzioni:

- incrementare lo sviluppo delle competenze di cui dispone l'impresa;
- creare uno stock di competenze (con la ricerca, selezione e formazione del personale;
- sviluppare politiche di remunerazione per incentivare le capacità creative individuali;
- trasformare il capitale umano in risorsa appropriabile (conoscenze, competenze, capacità).

In questo modo l'economia della conoscenza può esercitare un impatto maggiore in termini di vantaggio competitivo di risorsa non imitabile, esclusiva, capace di generare valore aggiunto dalla creazione di prodotti innovativi. Secondo l'approccio RBV, quindi, il vantaggio competitivo non deriva solo dagli investimenti superiori alla concorrenza ma da una maggiore efficienza nel possesso e nell'uso di risorse rare fra cui il lavoro. È ridimensionato il ruolo della "struttura" (modello struttura-condotta-performance, retaggio della economia industriale) nella realizzazione di attività economiche. La strategia aziendale avrà il compito di far collimare le risorse e le capacità dell'impresa con le opportunità dell'ambiente esterno. Le biotecnologie sono un'espressione evidente di questo modo di fare impresa focalizzato sul DNA inteso come costrutto informatico per la generazione di nuovi processi produttivi. Le quattro basi di cui

è formato il DNA rappresentano i quattro codici dell'alfabeto biologico naturale; sono le informazioni elementari (bit) che combinate in sequenza generano i (byte) che sono i codici di programmazione genetica. L'intera sequenza è il genoma ossia la memoria biologica che conserva le informazioni necessarie a regolare il funzionamento del sistema vivente. Barney (1995), sviluppa il concetto di mercati dei fattori strategici, che possono essere acquisiti a basso costo. Amit e Schoemaker (1993), hanno sviluppato il concetto di RBV, vincolando la capacità di appropriazione delle risorse e capacità strategiche ed esclusive ad alcuni partecipanti in grado di decodificare queste risorse e proteggendone la diffusione con brevetti. Sono quindi risorse in grado di generare beni con caratteristiche innovative ben differenziate per funzionalità, forma o design rispetto i beni concorrenti in grado di ritagliare una quota di mercato o di segmentare la domanda. La risorsa assume un valore strategico nella misura in cui viene utilizzata da un numero limitato d'imprese che collaborano secondo competenze proprie in organizzazioni in grado di aumentare il valore. Fra queste risorse inseriamo il "know-how che può essere scambiato tramite brevetti e licenze, i beni finanziari o fisici ed il capitale come risorse biotecnologica idiosincratica. Queste risorse comportano per l'impresa ricadute di natura economica, organizzativa e competitiva dai vantaggi concorrenziali che ne derivano. Le start-up hanno una forte capacità di controllare e proteggere il valore delle loro risorse idiosincratica, ad esempio, utilizzando i brevetti. In ambito biotech le imprese in grado di utilizzare tali risorse si dividono in due gruppi: le grandi imprese multinazionali (MNC) particolarmente sviluppate nel settore "rosso" medico e farmaceutico e nel settore "verde" (agroalimentare) da un lato e le piccole imprese start up dedicate alle ricerche in ambito biotecnologico (DBF) specializzate in attività di ricerca e sviluppo di piattaforme, spesso connesse alle Università e Centri di ricerca incubate nel periodo iniziale (early stage) fino al raggiungimento della sopravvivenza con la quotazione in borsa (IPO). La collaborazione fra ricercatori e manager facilita il passaggio dalla ricerca di laboratorio alla verifica sperimentale allo sviluppo industriale ed alla attività commerciali. Il rapporto fra grande e piccola impresa si sviluppa per il potenziale sinergico della innovazione: molte piccole imprese DBF lavorano su commessa della grande impresa per sviluppare specifiche parti di un prodotto mentre la grande impresa si occupa prevalentemente di elaborare strategie di commercializzare dei prodotti/servizi. La collaborazione poggia su questi tre elementi: i) la condivisione del know how su specifiche tematiche di ricerca; ii) l'interesse della grande impresa a collaborare con la PMI biotech è basato sul riconoscimento della utilità strategica delle risorse esclusive possedute dalla PMI; iii) la possibilità di realizzare network che favoriscono lo sviluppo di relazioni sinergiche fra ricercatori, operatori finanziari, manager e istituzioni pubbliche operanti localmente. La disponibilità di conoscenze e competenze svolge un

ruolo importante nel determinare il tipo di organizzazione gerarchica specie nella industria farmaceutica. La conoscenza della patologia e dell'azione dei farmaci sulle diverse tipologie di pazienti (sesso, età, abitudini, stato di salute, intolleranze etc.). Le competenze si riferiscono allo sfruttamento di tecnologie per l'individuazione della configurazione spaziale dei farmaci e la loro attività metabolica. Poiché il punto focale del modello è la fase di produzione, si presume che "l'esperienza" possa essere pertinente e possa essere misurata dall'età delle imprese, dalla loro organizzazione interna per reparti, laboratori, aree di ricerca, brevetti.

4.13 Paradigma della Conoscenza (KBV) e ricadute per l'industria biotech

La KBV (Knowledge based value) rientra fra i paradigmi della innovazione e del management strategico che spiegano gli effetti della diffusione di attività ad alta intensità di conoscenza in tutti i settori industriali (industria 4.0) ed in particolare nel settore delle biotecnologie e dell'ICT. L'interesse per un approccio KBV sta nelle sue ricadute sulla organizzazione e sulla scelta di strategie d'impresa, data la facilità di accesso alla conoscenza esplicita ed alle accresciute possibilità di sviluppare conoscenze tacite. (Chesbrough, 2003) .Essa fornisce una chiave di lettura dei cambiamenti dello scenario biotech sempre più caratterizzato dalla sostituzione di risorse fisiche con risorse immateriali/intellettuali costituite da conoscenze simboliche e fattuali appartenenti a diversi domini del sapere convertibili in tecnologie integrate da risorse umane dotate di elevati livelli di formazione e risorse finanziarie per sviluppare le idee delle start up, e garantire la protezione dei diritti di proprietà delle innovazioni con brevetti, marchi, licenze..

Il KBM (knowledge based management) è l'applicazione del KBV che si attua con la combinazione di risorse immateriali, capacità e competenze; possedute da diverse categorie di soggetti che operando singolarmente e in sinergia all'interno della impresa biotech, raggiungono elevati livelli di capacità innovative (Fig. 4.1). Il raggiungimento di un vantaggio competitivo deriva dalla scarsità, dalla non replicabilità, dalla esclusività e dalla difficoltà di realizzare una combinazione ottimale fra questi tre elementi ad un livello ottimale. Le risorse necessarie a svolgere queste attività sono: i) risorse di capitale intellettuale (formazione scientifica, competenze professionali, capacità di svolgere lavori autonomi di organizzazione di progetti di ricerca, di reperimento delle risorse fisiche e finanziarie, consuetudine al lavoro di gruppo); ii) risorse di capitale fisico sotto forma di strumenti, apparecchiature sistemi informatici, per il reperimento e la gestione della conoscenza e la sua protezione e la messa a punto di tecnologie; iii) risorse di capitale sociale e relazionale per sviluppare le interazioni di gruppo facilitanti lo scambio di conoscenza utile alla innovazione.

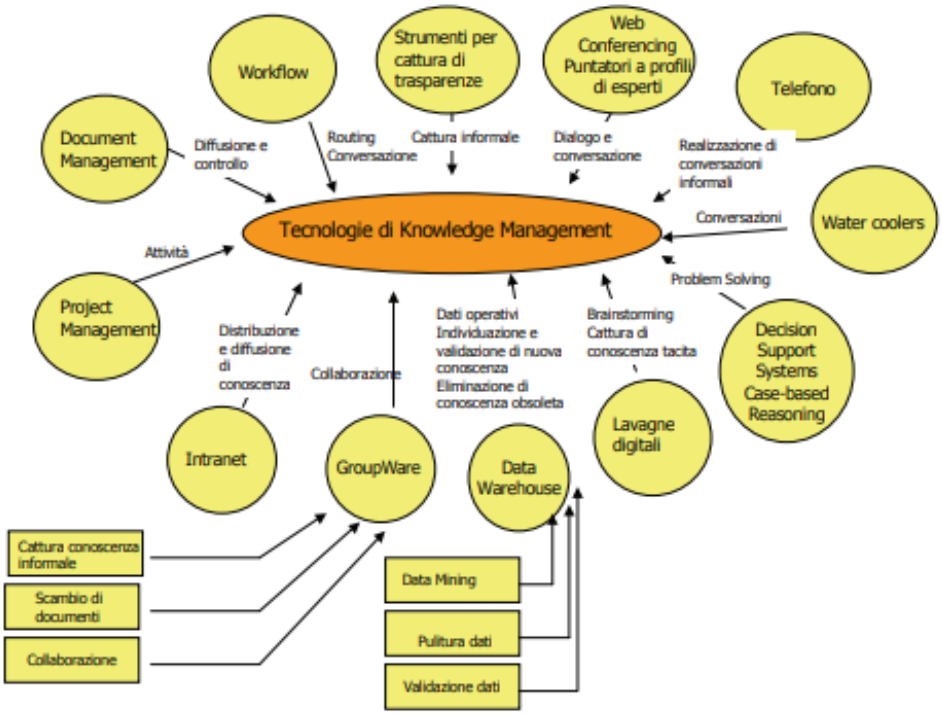


Figura 4.1. Forme di comunicazione e tecnologie ICT per il knowledge based management

Rispetto alla RBV questo paradigma è maggiormente orientato alla capacità di riorganizzare i processi produttivi combinando conoscenze disponibili da fonti interne ed esterne secondo nuovi modelli organizzativi e nuove routine aziendali. La KBV consente di convertire le conoscenze sia direttamente correlate alle scienze della vita sia di supporto allo sviluppo delle KET per realizzare nuovi prodotti sostenibili, eco-efficienti, rinnovabili e competitivi. Il vantaggio competitivo di un'impresa viene realizzato con l'accumulo di conoscenza che producono effetti di natura economica ed organizzativa a lungo termine. Al capitale fisico tradizionale che generava valore con processi materiali di trasformazione dei fattori, subentra la smaterializzazione del processo produttivo usando il capitale della conoscenza di tipo cognitivo che incorpora conoscenze immateriali per realizzare beni il cui il valore supera di gran lunga il valore dei fattori fisici in cui sono incorporate (Rullani e Di Bernardo, 1998). Un esempio è rappresentato dalla terapia oncologica basata sulla conoscenza degli effetti di fattori immunitari, sulla scoperta di geni attivatori di specifiche funzioni, sulla struttura spaziale di molecole che agisce da farmaci. I processi produttivi biotech si realizzano con tecnologie che impiegano lavo-

ro in gran parte cognitivo o intellettuale e capitale costituito da beni materiali (macchine, attrezzi di laboratorio combinati a sistemi di raccolta ed elaborazione automatica dei dati per abbreviare i tempi di ricerca e per elaborare informazioni utili da esperimenti condotti su larga scala (HTS). Uno studio empirico condotto da Chen sul rapporto fra scienza e tecnologia, dimostra che la conoscenza scientifica ha influito significativamente sulle prestazioni d'impresa dimostrando che il progresso tecnologico è fortemente dipendente dalle conoscenze scientifiche di base acquisite nel rapporto università-impresa. Il patrimonio di conoscenza scientifica esplicita e tacita ha un impatto fortemente positivo sull'intero processo d'innovazione; la conoscenza esplicita ha un'influenza più marcata rispetto la conoscenza tacita perché viene incorporata più facilmente nella tecnologia ma possiede meno potere innovativo; inoltre, in quanto disponibile senza imposizione di diritti di proprietà, non ha praticamente un costo. La conoscenza tacita ha un valore dovuto alla sua natura endogena, prodotta all'interno della impresa con risorse proprie esclusive. La conoscenza scientifica è un patrimonio (risorsa specifica) difficilmente riproducibile e le imprese detentrici incluse le istituzioni delegate alla formazione quali le università e centri di ricerca pubblici non sono più disposte a fare ricerca senza avere vantaggi economici (vedi Bay Dole Act). Investimenti in ricerca e sviluppo, numero di brevetti, citazioni, annuncio di nuovi prodotti rappresentano indicatori della conoscenza che danno un'idea della capacità innovativa dell'azienda. Zucker e Darby (1995) hanno misurato l'impatto della innovazione sull'importanza complessiva delle imprese biotecnologiche in cui figurano scienziati eccellenti. Nell'area di San Francisco Bay Area dove vengono prodotte una quantità significativa di ricerche biotecnologiche di successo grazie alla consolidata presenza di hub biotech con cluster di imprese biotecnologiche che amplificano la trasmissione della conoscenza tacita attraverso il contatto diretto fra scienziati, aumentando le loro capacità con scambi incrociati di letteratura scientifica, ipotesi, esperienze e collaborazioni scientifiche. Il modo preferenziale di veicolare la conoscenza è attraverso i cluster localizzati in aree geografiche specializzate nelle biotecnologie con impatto crescente della diffusione operata da bio-scienziati che veicolano specifiche competenze alle imprese biotecnologiche. Uno studio sullo sviluppo della industria biotech canadese suggerisce che la conoscenza rappresenta una risorsa non quantificabile come valore monetario ma i ricercatori universitari attivi nella creazione di start up giocano il ruolo di soggetti economici nello sviluppo dell'impresa in quanto detentori di capitale di conoscenza tacita il cui trasferimento alle imprese crea un vantaggio competitivo a lungo termine. Niosi (2003), ha dimostrato che brevetti, venture capital, individuazione di mercati target di esportazione ed alleanze strategiche hanno rappresentato negli anni '90, circa l'80% della crescita delle aziende biotecnologiche

canadesi. Nel cluster biotech della San Francisco Bay Area sono presenti oltre 1400 imprese impegnate nel settore delle scienze della vita ed università fra cui si menzionano l'Università di San Francisco, Santa Clara, Stanford e UC Berkeley, che sono in grado di attivare notevoli finanziamenti di Venture Capital specializzati nel finanziamento biotech. In queste istituzioni operano direttamente circa 52.000 persone con un fatturato di oltre 29 miliardi di dollari. Un'altra area di rilevante interesse per lo sviluppo biotech in USA è l'area di Boston dove sono presenti le grandi aziende biotecnologiche del Massachusetts: Sanofi, Pfizer, Biogen e Novartis che rappresentano una quota significativa della occupazione locale. Le regioni attorno alla Baia di San Francisco e Boston contribuiscono alla creazione di un numero crescente di posti di lavoro legati alla bioscienza. La maggior parte dei lavori di biotecnologia in Massachusetts sembra essere focalizzata sulla scoperta di prodotti farmaceutici e biotecnologici. Secondo la Massachusetts Biotechnology Education Foundation, nel 2017 il numero di lavori nel settore delle scienze della vita ha superato per la prima volta il numero di 70.000 pubblicazioni, una sostanziale escalation della portata economica del settore. La commercializzazione della tecnologia del DNA ricombinante tramite licenze non esclusive offre la dimostrazione empirica dell'effetto fertilizzazione delle nuove biotecnologie. Una componente della risorsa intangibile è il capitale relazionale (della rete) ed il capitale sociale (del territorio) entrambi possono essere ascritti alle tecnologie ICT. Da questa fusione è nato il paradigma economico fondato sul fattore immateriale della conoscenza una tendenza di lungo periodo che assume una quota crescente di capitale intangibile sotto forma di istruzione, formazione, ricerca per alimentare il continuo processo di innovazione tecnologica. La KBV spiega come l'impresa incorpori e trasformi la conoscenza in capacità dinamiche atte a creare innovazioni di prodotto e processo fonte di VC (Kogut e Zander 1996; Nonaka, 1994). Le risorse immateriali sono flussi informativi di conoscenze convogliate all'interno dell'impresa che diventa un sistema di apprendimento continuo (Lipparini, 2002). Ciò significa spostare il tradizionale approccio economico basato sulla tecnologia che sottende la funzione di produzione come combinazione di fattori fisici allo sviluppo relazionale che spiega la produzione come insieme di conoscenze combinate ai fattori fisici per accrescerne la produttività. Collaborano allo sviluppo del sistema della conoscenza gli sviluppi informatici che crescono annualmente ad un tasso del 5-6% e spiegano oltre il 9% della crescita del valore aggiunto realizzato nei paesi OCSE. Il trasferimento di conoscenza più frequente avviene con licenze d'uso o brevetti cedute dal proprietario di una determinata risorsa esclusiva per contenuto innovativo, design ad un altro soggetto per sfruttare economicamente tale risorsa, traendone un beneficio economico. Questo principio garantito giuridicamente viene utilizzato in particolare dalle imprese DBF che

non hanno le dimensioni necessarie per valorizzare i propri prodotti frutto della ricerca, o come strategia di entrata in un nuovo mercato. L'importanza del trasferimento si evince dalle ricadute che ha la conoscenza su: organizzazione della catena del valore; dinamica dei sistemi e modelli di innovazione; sviluppi della biotecnologia industriale. In Tab. 4.4 si riportano i tipi di conoscenza e le implicazioni dell'uso nei mutamenti organizzativi, nelle collaborazioni e nei processi di delocalizzazione.

Tabella 4.4. Conoscenze e utilizzo nell'impresa

Tipi di conoscenza	*Impiego*
Competenze: Innovazioni radicali Orientamento alle tecnologie Capacità di sperimentazione Capacità di sviluppare conoscenze tacite	Prodotti nuovi, non esistenti in precedenza Ricombinazione dei fattori per ridurre i costi Sviluppo di tecnologie tipo rDNA, PCR, HTS, bioinformatica Sviluppo di conoscenze codificate per clienti
Governo ed organizzazione nuovi entranti Creazione di alleanze Relazioni di tipo gerarchico Relazioni impostate sulla fiducia	Generazione di Spin off, start up, fra DBF e grandi gruppi, IV, M&A, licenze, joint venture, ibridi Rapporti ontrattuali fra principale-aggente, regol free riding Rapporti informali di partnership
Network Reti aperte in crescita Rapporti di collaborazione flessibili Dimensioni limitate elevata possibilità di entrata Breve durata Forti legami Elevata frequenza di interazioni Lunga durata Elevata apertura Processi transitori Opzioni alternative di collaborazione Collaborazioni locali Ambiente istituzionale	Potenziamento dell'accesso alla conoscenza Conoscenze integrate in tecnologie abilitanti Rapporti a progetto, scambi di informazioni maggior competizione, migliora la innovazione finalizzata a progetti, necessità contingenti finalizzati alla collaborazione stabile tipo VI scambio elevato di conoscenze in forma di dati e info rapporti strutturati e vincolanti con riparto responsabilità aumento scambi di info, dati, competenze. Possibilità di sviluppare altre relazioni con altri soggetti partecipazione a cluster regionali finanziamenti per la R&S

4.14 Forme di conoscenza esplicita e tacita

Nell'economia della conoscenza, la creazione di valore economico per l'impresa dipende sempre più dal contenuto della conoscenza immateriale, che verrà incorporata nei prodotti per sviluppare il vantaggio competitivo dell'impresa. Nel contesto biotech questo ruolo cresce rendendo inadeguato il modello tradizionale basato su processi produttivi ad elevata impiego di mezzi di produzione fisici con prestazioni metriche misurate dalla produttività dei fattori, tempi di ammortamento, consumi di energia ed altro. I fattori chiave del successo di questo nuovo modello industriale sono i metodi di produzione basati sulla conoscenza, risorsa intangibile che include il know-how, i brevetti, il marchio, l'immagine, la conoscenza, le tecnologie ICT, le reti ed i network. La distinzione è importante per le sue conseguenze sulla efficienza dei processi innovativi, sulla definizione di collaborazioni, sulla ripartizione dei risultati della collaborazione. La conoscenza esplicita, viene definita di tipo formale, perché codificata in artefatti in grado non solo di descriverla ma anche di trasmetterla ad altri soggetti per essere usata a costi di apprendimento relativamente bassi. Su di essa non vengono esercitati i diritti di proprietà essendo un bene pubblico quindi il suo valore di mercato è di fatto nullo, ma è importante per elaborare i costrutti dell'innovazione. Pertanto viene solitamente prodotta da università pubbliche e veicolata attraverso il sistema formativo con costi in gran parte a carico della collettività. Il suo valore potenziale si può dedurre indirettamente dal numero di soggetti che sviluppano nuove attività imprenditoriali, dal numero di brevetti, dai precursori d'impresa quali spin off e start up. Ai fini della valorizzazione della conoscenza in attività produttive d'impresa per il mercato è necessario che la conoscenza tacita venga incorporata nelle attività destinate alla produzione di beni innovati capaci di stimolare l'interesse all'acquisto nel mercato o integrare altre conoscenze in sperimentazioni. La rappresentazione formale di principi, leggi, modelli sperimentali e codificati, trasmessa attraverso diversi media: aule accademiche, conferenze, internet e media vari, ha accelerato la diffusione di costrutti utilizzabili da un vasto pubblico di utenti. Per le imprese, si tratta di convertirli in risultati sperimentali, di validarli nel prototipo e di affrontare il successivo processo di conversione industriale in cui il controllo assoluto su larga scala è indispensabile ai fini della garanzia dei risultati economici. Secondo Polany (1973), la conoscenza di libero accesso tende a diventare conoscenza tacita esclusiva di un gruppo d'imprese coalizzate nello sviluppo di un prototipo creato attraverso studi teorici ed esperimenti ripetuti. La conoscenza teorica evolve in conoscenza procedurale (know-how), in grado di generare una tecnologia innovativa utile a generare attività produttive in grado di produrre un risultato economico. Secondo Kogut e Zander (1996), questa procedura genera attività di routine che coinvolgono i diversi soggetti responsabili dello sviluppo progettuale (Cyert e March, 1963; Nelson e Winter, 2002). Queste compo-

nenti tacite, che non possono o non si vogliono trasmettere in forma esplicita, suggeriscono di considerare la conoscenza scientifica codificata come frutto di abilità, intuito personale ed esperienza che sono una risorsa esclusiva dell'impresa[17].

Una conoscenza tacita quindi è difficilmente trasmissibile, non è formalizzabile, spesso non viene divulgata in quanto fonte di valore economico per l'impresa. La diffusione della conoscenza tacita avviene oggi attraverso reti relazionali nel network esclusivo di imprese che aumentano l'accumulo di risorse immateriali nell'impresa, mentre le tecnologie informatiche ed i metodi di intelligenza artificiale contribuiscono a divulgare la conoscenza nell'ambito della rete.

4.15 Conoscenza e innovazione[18]

La conoscenza della industria biotech si è diffusa grazie al network di istituzioni governative e di ricerca, università, infrastrutture, imprese e gruppi d'impresa, finanziatori del capitale di rischio ed altri soggetti, che giocano un ruolo fondamentale nella diffusione ed elaborazione della conoscenza nelle biotecnologie favorendo la diffusione di innovazioni specie di tipo radicale (Gambardella, McKelvey ed Orsenigo 2004, Henderson et al., 1999; Pisano, 2002). L'avvento della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica hanno prodotto una trasformazione radicale delle procedure di scoperta di nuovi prodotti biotech. Ne è derivata una divisione del lavoro basata sulle competenze di ricercatori, con competenze scientifiche ed esperienze di trasferimento tecnologico, che hanno prodotto cambiamenti anche nei modelli organizzativi d'impresa dei grandi gruppi biotech e delle piccole DBF. In queste strutture operano scienziati, esperti di gestione, di finanza, di marketing le cui competenze sono richieste per gestire il percorso innovativo di lungo periodo che intercorre fra ricerca e business caratterizzato da elevati livelli di rischio. Questo aspetto richiede di approfondire l'evoluzione della conoscenza da euristica a paradigmatica che ha caratterizzato i diversi periodi di sviluppo biotech. Il primo periodo degli anni '70 è caratterizzato dalle prime combinazioni fra metodi di chimica organica e di biologia molecolare. Sebbene il core delle conoscenze di base sia rimasta saldamente radicata nella chimica organica, la nuova conoscenza biologica (scienze omiche) ha consentito

[17] Una conoscenza tacita importante per lo sviluppo del vaccino anticovid è il funzionamento degli adenovirus. Una lunga sperimentazione che ha fruttato un guadagno sostanzioso al un gruppo di ricercatori italiani dell'IRBM di Pomezia composto da Riccardo Cortese, Alfredo Nicosia e Stefano Collòca è l'adenovirus tratto dagli scimpanze ed usato per fabbricare ll vaccino ChAdOx1 nCoV-19. Il lavoro di ricerca viene svolto nella società Advent partecipata al 50% da IRBM di Pomezia e da Okairos società svizzera. I vaccini anti-covid di alto profilo sviluppati in Russia e Cina condividono un potenziale difetto: si basano su un comune virus del raffreddore Il vaccino di CanSino Biologics, approvato per uso militare in Cina, è una forma modificata di adenovirus di tipo 5, o Ad5.

[18] Considerazioni suggerite dalla lettura dell'articolo V. Gilsing, B. Nooteboom (2006), Exploration and exploitation in innovation systems: The case of pharmaceutical biotechnology, Research Policy 35 (2006) 1–23.

ai chimici di adottare un approccio più mirato alla progettazione di nuovi prodotti biotech. Le imprese biotech che agli inizi avevano sviluppato la loro capacità di assorbimento sviluppando la R&S interna iniziano a intessere relazioni di rete con scienziati di altre discipline, migliorando il loro potenziale innovativo con sinergie fra chimica e biologia molecolare. Lo sviluppo delle biotecnologie nel primo stadio di sviluppo (anni '70) è imputabile a due tecnologie: l'rDNA e la PCR. L'rDNA ha prodotto risultati industriali interessanti fra cui si citano la produzione di insulina, l'ormone della crescita e gli anticorpi monoclonali. Nel periodo fra la fine anni '80 ed i primi anni '90, si afferma il secondo stadio della rivoluzione biotech con lo sviluppo della genomica che produce importanti ricadute sulla innovazione di prodotto e sulla organizzazione d'impresa sempre più orientata al business. L'ingegneria genetica funge da collettore di una serie emergente di tecnologie complesse e multidisciplinari, fra cui spiccano le terapie geniche, lo screening ad alto rendimento (HTS), il sequenziamento di nuova generazione (NGS) e il CRISP-CAS9.[19] Questi avanzamenti tecnologici identificano due modalità di applicazioni: la prima consiste nel perfezionamento delle tecniche di ingegneria genetica e chimica organica per sviluppare nuove proteine ed applicazioni. La seconda consiste nella combinazione fra ingegneria genetica e biologia molecolare per meglio sfruttare le potenzialità del rDNA, ridurre i tempi di scoperta di nuovi prodotti in particolare farmaci e la loro performance. La maggior parte di questi sono proteine umane naturali o modificate con proprietà terapeutiche ben comprese dalla chimica organica (McKelvey e Orsenigo, 2006). Si apre la fase della reciprocazione che consiste nella procedura sperimentale ibrida costituita da componenti tradizionali (appartenenti alla chimica organica) e nuovi componenti della ingegneria genetica, che collocano queste innovazioni al confine fra esplorazione ancora sperimentale e sfruttamento tecnologico. Dagli anni '80 alla metà degli anni '90, la base di conoscenze sulle tecnologie

[19] Test genetici. Utilizzando le piattaforme di sequenziamento di nuova generazione, oggi è possibile analizzare l'intero codice genetico di genomi individuali, per contribuire alla crescita della conoscenza delle patologie umane e dare un forte impulso allo sviluppo di strumenti diagnostici, prognostici e predittivi di nuova generazione. È inoltre possibile mettere a punto test genetici basati sull'analisi in un singolo test di uno o più geni (porzioni codificanti) umani, i quali possono avere finalità diverse: test diagnostici e pre-sintomatici tradizionalmente usati per identificare malattie rare; Test predittivi per identificare varianti genomiche associate a una maggiore o minore vulnerabilità alle patologie comuni (ad esempio, patologie cardiovascolari); test di farmacogenetica. Studio dei microrganismi per indagare le modalità con cui influenzano le malattie umane. Tramite il sequenziamento di migliaia di organismi in parallelo (meta-genomica), l'NGS ha rivoluzionato la microbiologia consentendo l'analisi simultanea di intere comunità microbiche e l'identificazione di ceppi che potrebbero non essere identificabili utilizzando altri metodi. In prospettiva, il test di sequenziamento del microbiota potrà essere implementato come parte della normale pratica clinica e diagnostica per alcune malattie o aumentata suscettibilità a determinati disturbi. Studio dei meccanismi epigenetici e dell'interazione genotipo-ambiente. L'indagine delle modalità di regolazione epigenetica dei geni, mediante analisi delle alterazioni chimiche del DNA che non ne intaccano la sequenza o delle modificazioni delle proteine che al DNA sono associate, ha delle interessanti applicazioni sia in campo biomedico che agroalimentare.

di piattaforma per un uso generalizzato prende uno sviluppo prevalentemente autonomo grazie alle sue solide basi nella biologia molecolare e / o nelle conoscenze genetiche. In questo periodo, non si verifica una crescita massiccia di DBF a seguito del disinvestimento di società farmaceutiche esistenti, sintomatico della grande distanza cognitiva fra nuove biotecnologie e tecnologie più datate della chimica organica. All'inizio degli anni '90, è chiaro che l'approccio sperimentale alla ricerca di nuovi prodotti fatta per tentativi è costoso, produce risultati incerti a costi elevati. L'accrescere delle conoscenze genomiche inizia la seconda traiettoria focalizzata sulla scoperta di nuovi prodotti biotech frutto delle conoscenze genomiche. La migliore comprensione del rapporto funzionale fra geni e proteina orienta la ricerca verso target più chiaramente definiti utilizzando le "chiave di blocco" per trovare la molecola che si lega alla proteina e la disattiva, prevenendo gli effetti patologici della moltiplicazione di proteine anomale responsabili della malattia. L'approccio progettuale di ricerca affidato al caso (casuale) viene sostituito da un approccio fondato sulla relazione di causa ed effetto fra l'errata sequenza codificante del gene e la comparsa di patologie[20]. Il miglioramento di queste conoscenze si accompagna allo sviluppo di una nuova disciplina, la bioinformatica che con le elevate potenze di calcolo di cui dispone è in grado di sviluppare algoritmi di ricerca dedicati a simulazioni direttamente su modelli spaziali di molecole senza passare per la sperimentazione tradizionale di laboratorio. Questo mutamento è ben rappresentato dal passaggio dalla sperimentazione "in vivo" alla sperimentazione "in vitro" e quindi alla simulazione di artefatti "in silico". Tuttavia i risultati ottenuti sono stati in genere insoddisfacenti e molto costosi ed hanno suggerito di abbandonare la ricerca guidata dai principi di razionalità per ritornare ad effettuare esperimenti su larga scala e trovare nella variabilità dei risultati quello soddisfacente agli obiettivi pianificati. Ciò è stato ottenuto attraverso le tecniche di HTS e NGS basati sulla robotizzazione su larga scala di esperimenti, sulla diffusione di esperimenti in vitro, con passaggio dallo screening sequenziale allo screening in parallelo di un numero elevato di campioni (oltre 10000). Ovviamente questa metodologia ha determinato la crescita esponenziale della conoscenza tacita depositata nelle banche dati delle grandi imprese in grado di investire capitali e risorse umane nell'HTS su larga scala.

[20] Riportiamo sei mutazioni fra le più diffuse: mutazioni silenti: non modificano la sequenza amminoacidica; mutazioni missenso: un aminoacido viene sostituito da un altro; delezioni/inserzioni in frame: delezioni o inserzioni di uno o più amminoacidj; mutazioni nonsenso: un codone per un aminoacido viene sostituito con un codone di stop; mutazioni frame-shift in seguito a delezione o inserzione di un numero di nucleotidi non divisibile per tre, si ha uno slittamento della cornice di lettura; mutazioni splicing: coinvolgono le sequenze di regolazione dello splicing. Nella pratica clinica, i recenti progressi nel campo della genetica molecolare hanno radicalmente modificato l'approccio ai pazienti affetti da malattie ereditarie, dal momento che, conoscendo i geni responsabili di gran parte di queste condizioni, è possibile identificare le mutazioni responsabili, e quindi formulare la diagnosi genetico-molecolare, oltre a fornire una consulenza genetica alle famiglie. Ci sono patologie indotte da virus in diffusione di cui non si conoscono nè la evoluzione né come combatterle.

L'HTS in combinazione con la chimica combinatoria ha permesso la rivitalizzazione dello screening casuale implementato dalle tecniche di automatizzazione e di lettura rapida dei risultati. (Pisano, 2002; Orsenigo et al., 2004).

4.16 Evidenze empiriche sugli approcci RBV e KBV

L'elemento comune ai due approcci è l'accumulo di conoscenza generata dalla integrazione fra diversi ambiti scientifici ed accelerata dallo sviluppo della informatica nelle sue varie espressioni: bioinformatica, big-data warehouse, piattaforme di business intelligence, cloud ed altro in grado di generare vantaggi competitivi. Questa trasversalità di conoscenze e la loro integrazione nell'ambito di un'unica impresa o di un'impresa integrata in rete mutano sia il concetto di settore biotech la cui definizione più appropriata è meta-settore, sia del concetto di impresa le cui attività diventano sempre più interdipendenti con altre imprese integrate nella filiera/gruppo/cluster nell'attuazione della strategia innovativa o collaborativa a seconda della natura degli accordi contrattuali. Ciò suggerisce che il processo d'innovazione continua di un'impresa è frutto della capacità di accumulo della conoscenza e la risultante delle collaborazioni in rete estesa a livello globale, finalizzata a strategie di business che superano i confini dei mercati in cui tradizionalmente opera l'impresa. La internazionalizzazione influenza la dimensione delle filiere locali che si sviluppano nei cluster biotech, favoriti da investimenti pubblici in queste aree specializzate. Altro fattore di crescita è la disponibilità di capitale di investimento e di consulenti esperti nelle strategie finanziarie, che collaborano con scienziati ed aiutano le nuove start up a superare gli stadi critici dello sviluppo. Nel settore farmaceutico, i nuovi farmaci spesso vengono creati da piccole imprese DBF, che cedono ad un certo punto dello sviluppo il prototipo del farmaco a società dedicate allo sviluppo sperimentale e commerciale di farmaci o si integrano con esse in strutture verticali (FIPCO) per completare il ciclo e trarre un vantaggio economico. Ogni anno l'industria biotecnologica può annoverare un paio di migliaia di nuove imprese con la nascita di nuove start-up o con operazioni di fusione od acquisizione di imprese la cui posizione è già consolidata nel mercato. Sebbene le imprese più grandi siano cresciute in termini di fatturato, quota di mercato, investimenti, le loro attività di business dipendono dalla collaborazione con le DBF e gli accordi di sviluppo del prodotto implicano la condivisione di ruoli e responsabilità tra grandi e piccole imprese. La piccola impresa può continuare la sua attività ottenendo finanziamenti in anticipo, per coprire i costi e può scegliere di partecipare allo sviluppo e al co-marketing nella fase più avanzata di sviluppo del prodotto, al fine di acquisire esperienza e competenze destinando risorse strategiche allo sviluppo del mercato. In cambio, la grande impresa biotech ottiene il diritto di sviluppare, brevettare e commercializzare il nuovo prodotto. Il risultato del business viene ripartito secondo le intese

specificate nel contratto di collaborazione per evitare gli inevitabili conflitti causati da informazioni asimmetriche o incompletezza contrattuale. Molte grandi aziende sono il risultato di processi di fusione, di acquisizione (M&A) o di accordi di collaborazione e ciò ha contribuito in modo significativo alla crescita ed alla concentrazione dell'industria biotech. Le fusioni sono spesso razionalizzate sulla base di economie di scala possibili in questo settore dalla crescita nel mercato globale. Per le grandi aziende, le operazioni di fusione sono una risposta alle scadenze dei brevetti o errori di previsione di sviluppo del business che hanno suggerito investimenti in attività di mercato rivelatisi inefficienti mentre per le piccole imprese, le fusioni sono una strategia per sviluppare il prodotto in fasi successive della pipeline con scarse risorse finanziarie. Infine è cruciale per il nuovo farmaco lo scaling up per passare dalla produzione nell'ordine di milligrammi di produzione a scala di laboratorio con metodi batch a kilogrammi o tonnellate su scala industriale a cicli industriali continui. Per una buona riproducibilità del processo, trattandosi di operazioni spesso eseguite in automatico, è necessario che ogni singolo step sia esattamente controllato e validato.

Tabella 4.5. Ricavi e investimenti dei maggiori gruppi mondiali del settore farmaceutico (anno 2016)

Company	*Ricavi 2016*	*Crescita% ricavi 2016/2015*	*Ricavi/tot (%)*	*Spesa R&D million*	*R&D/ ricavi (%)*	*Spesa (ratio %)*	*Ricavi per addetto*
Johnson & Johnson	71890	7	13,09%	9095	12,65%	72	589
Pfizer	52824	8	9,62%	7872	14,90%	84	547
Hoffmann La Roche	51082	3	9,30%	10014	19,60%	72	543
Bayer	49107	7	8,94%	4999	10,18%	86	426
Novartis AG	48518	-3	8,83%	9009	18,57%	89	394
Merck & Co Inc	39807	1	7,25%	10124	25,43%	88	585
Sanofi	36850	-1	6,71%	5482	14,88%	85	335
Glaxo Smithkline	34682	3	6,31%	4496	12,96%	92	358
Gilead Science	30390	-7	5,53%	3398	11,18%	42	3377
AbbVis Inc	25638	14	4,67%	4366	17,03%	63	855
Astra Zeneca	23002	5	4,19%	5890	25,61%	84	400
Amgen	22991	6	4,19%	3640	15,83%	57	1197
Ely Lily and Co	21222	6	3,86%	5244	24,71%	84	506
Theva Pharma Ind Ltd	21903	11	3,99%	2111	9,64%	144	385
Bristol Myer Squibb Co	19427	17	3,54%	536	2,76%	4	777
Totale	549333			86276			

Questi dati suggeriscono forti disparità economiche nel settore: le prime 4 imprese coprono il 41 % del fatturato totale delle 15 imprese e con le prime 8 si arriva al 70%; mentre il distacco fra la prima e la seconda impresa è rilevante, pari a 3,5% del fatturato, i distacchi successivi tendono a ridursi (Tab. 4.5). La produttività misurata in fatturato per addetto segue l'andamento del reddito totale ma con alcune eccezioni come la Gilead che ha avuto un incredibile successo con la commercializzazione del Sofosbuvir per la cura della epatite C e del Remdesivir[21], mentre l'Amgen persegue una politica di remunerazione del personale per meglio fidelizzarlo all'azienda. Infine si è fatta un'analisi statistica usando la regressione lineare per correlare i ricavi (Y = variabile dipendente) agli investimenti (X) in R&S inclusa la costante. La relazione stimata è la seguente:

$$Y = 13922,35 + 3,95\,X \tag{1}$$

I coefficienti della variabile X e della costante sono statisticamente rilevanti; il coefficiente di determinazione R^2, che misura il grado di correlazione fra la variabile Y e X è pari a 0,55 (su un range da 0 a 1) si può ritenere soddisfacente. I dati relativi al n° dei prodotti e dei brevetti non sono riportati in questa tabella. Da altre statistiche appare evidente la correlazione fra fatturato e prodotti realizzati e fra fatturato e numero di brevetti controllati e fra fatturato e struttura della compagine aziendale. Questi elementi confermano che la crescita ed il potere di mercato di questi gruppi conferma le teorie dianzi discusse. Un caso di conoscenza tacita viene presentato da Pozzali [22] che discute il protocollo di cura basato su terapia genica con intervento di una piattaforma tecnologica per il trasferimento del gene per la cura della Graft-versus-host-disease (gvhd), una complicazione che può insorgere a seguito delle operazioni di trapianto del midollo osseo. La possibilità di eseguire l'esperimento richiedeva un cumulo di conoscenza tacita di tre tipi:

1) disponibilità di un patrimonio pregresso di conoscenze scientifiche acquisite sul funzionamento delle cellule immunitarie e sui meccanismi d'azione dei retrovirus;

[21] Usi compassionevoli. Remdesivir non è ancora approvato dalle autorità regolatorie per uso terapeutico e viene fornito per uso compassionevole - al di fuori degli studi clinici - per il trattamento in emergenza di singoli pazienti affetti da COVID-19 in gravi condizioni e senza valide alternative terapeutiche. AIIFA e Gilead hanno annunciato oggi che l'Italia collabora a 2 studi di fase 3 promossi da Gilead Sciences per valutare l'efficacia e la sicurezza della molecola sperimentale remdesivir negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19 (nuovo coronavirus).

[22] Pozzali A. (2005), Conoscenza tacita e processi di innovazione nel settore delle biotecnologie: dalla scoperta scientifica allo sviluppo della piattaforma tecnologica, in Quaderni di Sociologia, 38. Vedi anche Pozzali A. (2003), Conoscenza tacita e modelli di innovazione: un'analisi degli aspetti socio-cognitivi dei processi di trasferimento tecnologico. Il caso delle biotecnologie in Lombardia, Tesi di Dottorato, Dipartimento di Sociologia e Ricerca Sociale, Università degli Studi di Milano-Bicocca.

2) disponibilità di una serie di tecnologie già consolidate per la messa a punto del vettore retrovirale trasferire nei linfociti-T del donatore un gene «suicida» che può essere attivato nel caso di sviluppo di gvhd;
3) sviluppo di un approccio sperimentale consistente nello sviluppo di questa nuova idea sperimentale con utilizzo di uno specifico gene marcatore per una più facile procedura di selezione delle cellule trasdotte e induzione dell'infezione dei linfociti, verificare la efficienza del processo di infezione e selezione dei linfociti trasdotti;
4) perfezionare la procedura sperimentale mettendo a punto la piattaforma per consentire una produzione su larga scala dei linfociti modificati per soddisfare le esigenze di una estensione del trattamento. L'infezione dei linfociti è la vera e propria piattaforma tecnologica che cessato il periodo sperimentale va eseguita da personale infermieristico del Centro trasfusionale che non ha mai lavorato in un laboratorio di ricerca. Affinché il gene transfer abbia successo, è essenziale che esso prenda luogo nel preciso istante in cui ha inizio la mito-genesi dei linfociti-T, in quanto è solo in questa fase che i vettori retro-virali trascrivono il proprio genoma all'interno delle cellule. Il riconoscimento del momento esatto di inizio della mito-genesi può essere effettuato da un ricercatore esperto sulla base di una osservazione al microscopio, in quanto i linfociti che entrano in questa fase cominciano a diventare più traslucidi e tondeggianti. La capacità di effettuare una simile analisi si basa su un insieme di conoscenze completamente tacite, che si acquisiscono con l'esperienza e che non possono essere in alcun modo codificate o trasmesse con protocolli;
5) in fase finale standardizzare il più possibile la procedura stessa per renderla indipendente dall'operatore e trasformare la conoscenza tacita in conoscenza codificata utile nella terapia clinica. La procedura può essere perfezionata in una vera e propria piattaforma tecnologica, ossia di un procedimento (e di una relativa strumentazione tecnico-operativa) che esegue operazioni automatizzate e può essere trasferita ed utilizzata anche da soggetti non esperti.

4.17 Mutamenti organizzativi indotti dalla KBV

I cluster e network emersi nelle varie regioni della UE e in USA in cui si sono sviluppate le biotecnologie suggeriscono di esaminare i progressi biotech come la risultante di una combinazione fra biotecnologie e informatica, applicate alla sperimentazione ed al trasferimento di conoscenza che ha prodotto due cambiamenti: uno sviluppo del rapporto relazionale fra imprese che fanno parte della rete e la combinazione fra competenze e governance nella gestione dell'informazione. La maggioranza delle DBF ha usufruito della rete per la cessione di servizi di ricerca a contratto, gestione di tecnologie di piattaforme generali, ser-

vizi vari di consulenza, finanziari, operazioni di M&A. La maggior parte delle DBF hanno svolto il ruolo di fornitura di servizi di consulenza di queste nuove tecnologie utilizzate nel processo di scoperta di farmaci per grandi aziende farmaceutiche. Le tecnologie di piattaforma hanno avuto il vantaggio di accelerare il prodotto verso il mercato e correre meno rischi rispetto al modello "block-buster". Quest'ultimo ha spesso richiesto test clinici lunghi e costosi con una maggiore probabilità di fallimento, sebbene ci siamo maggiori opportunità di ricavi. Il trasferimento della conoscenza è avvenuto secondo due modalità: Network Università – DBF e network fra DBF e grandi gruppi biotech. Il primo si sviluppa grazie alle collaborazioni fra ricercatori del DBF spesso allievi della università che ha generato lo spin off; tendono ad attuare strategia di ricerca maggiormente orientata alla sperimentazione di conoscenze di base sviluppate in ambito universitario. Inoltre, la riluttanza dei chimici organici ad assorbire le nuove conoscenze delle tecnologie farmacologiche e biotecnologiche ha ostacolato la crescita di imprese biotech. Nella ricerca molti elementi difficili da decodificare, come l'impostazione del test, l'esecuzione accurata, l'interpretazione dei risultati del test ed altro hanno portato all'accumulo di conoscenze tacite in gruppi di ricerca stabili di accademici e DBF accrescendone il prestigio. Il primo regime di apprendimento, sviluppato nel primo periodo tra la metà degli anni '80 e la metà degli anni '90, si è concentrato in particolare sul progresso delle conoscenze biotech basate sulla scienza biologica. È un periodo di transizione fra chimica combinatoria e nuove biotecnologie ed i successi iniziali della Genentech vanno assegnati alle conoscenze scientifiche accumulate in decenni precedenti provate da esperimenti ripetuti. Questo processo di ricerca è stato incorporato in relazioni di durata abbastanza elevata con frequente interazione fra università e DBF in apertura reciproca su questioni principalmente legate alla ricerca di base. Per far fronte a questa complessità, è emersa una fitta rete di forti legami, coordinata da una combinazione di contratti di ricerca, mutuo interesse personale e meccanismi sociali come il controllo tra pari e la revisione dei contratti. Il secondo regime di apprendimento è finalizzato alla messa a punto di biotecnologie, dalle più semplici alle più complesse tecnologie abilitanti. Questo orientamento riguarda sia il modello organizzativo d'impresa, la struttura della catena del valore e la scelta della strategia di business. Le start up perseguono l'obiettivi di convogliare la conoscenza in processi produttivi ad elevato contenuto innovativo per conseguire un vantaggio competitivo sostenibile. In questo regime prevale l'aspetto tecnologico il cui obiettivo è di usare le innovazioni della ricerca al business. Molte start up sono imprese DBF dedicate all'applicazione delle biotecnologie da cui deriva la totalità del volume d'affari e la loro attività è sviluppata a monte della catena del valore e ricoprono un ruolo decisivo per innescare i processi di innovazione agendo come knowledge broker fra i laboratori di ricerca e le imprese. La scelta del modello di business

dipende dalle scelte della start up verso la ricerca o la produzione per il mercato. Si distinguono due modelli di business: i) classical biotech business model: modello di business classico che viene utilizzato da imprese che si concentrano prevalentemente sulla ricerca di base di lungo periodo, con un marginale orientamento alla ricerca applicata di beni e servizi da commercializzare. Tali imprese si sono specializzate come provider di conoscenza ottenendo finanziamenti attraverso capitale sociale, venture capital, contratti di ricerca e sviluppo, licenze e simili. In questo modello rientra il platform model, adottato da imprese che sviluppano tecnologie dedicate, in genere finalizzate a migliorare il processo di R&S nella fase di discovery. Tali modelli sono incentrati su innovazioni incrementali e si basano su accordi di licensing con l'esterno. La finalità è quella di generare valore nei processi di R&S di altre imprese, attraverso la diminuzione dei costi, il rapido approntamento di farmaci con probabilità di fallimento nelle ultime fasi, l'organizzazione delle informazioni su larga scala, ed altro. È un modello di business fortemente dipendente dalle esternalità positive di conoscenza generate nel sistema settoriale di riferimento. Il secondo tipo di BM è definito "modello verticalmente integrato", si riferisce alle imprese integrate verticalmente che preferiscono valorizzare e trattenere al proprio interno le risorse e le competenze critiche per il successo competitivo. Infatti il rapporto fra DBF e Grande azienda biotech (GAB) è di tipo bilaterale può essere di tipo labile, limitato a scambi di consulenza periodici con accordi di partnership, cessione di licenze o più vincolanti nel gruppo integrato tipo FIPCO. Per normalizzare le relazioni fra i soggetti partecipanti nella catena, la soluzione più adottata sono i "contract research model" che prevedono la definizione di relazioni contrattuali per gestire gli aspetti economici della conoscenza, i compensi al personale scientifico, le strutture di laboratorio, le procedure per assegnare i diritti di proprietà intellettuale alle persone coinvolte nella ricerca, contratti di produzione, monitoraggio dei risultati, elaborazione di software. I risultati venduti sono prevalentemente applicativi (come, ad esempio, quelli inerenti alla sequenza dei geni ed alla clonazione) e vi è un elevato grado di efficienza dovuto all'impiego di personale di ricerca molto specializzato e di strumentazioni specifiche. Alla fine degli anni '90, le tecnologie biotech diventano sempre più multidisciplinari e generano piattaforme più flessibili adatte a soddisfare una moltitudine di clienti. Esempi di tecnologie di piattaforma sistemica sono chip di DNA, array, rDNA, analisi proteomiche che combina elettroforesi e NMR e sequenziamento genomico, nano-materiali, microelettronica per la miniaturizzazione e software per le operazioni di automazione e data mining. Questo progresso ha determinato una crescita del numero di brevetti con più assegnatari, in particolare nella seconda metà degli anni '90. Questo mutamento tecnologico ha obbligato le DBF ad ampliare il bacino di conoscenze (scientifiche) a cui attingere, aprendo a fonti di conoscenza esterne e complementari di università, istituti di ricerca e

altre reti esterne in un network sempre più internazionalizzato. La diffusione delle tecnologie ICT ed Internet ha esteso il network dalla prossimità geografica tipica dei cluster a tutto il mondo con accesso a database pubblici che dispongono di conoscenze (scientifiche) praticamente illimitate. La elevata specializzazione delle DBF ha talvolta impedito una più stretta collaborazione fra di esse, limitando i potenziali effetti spill-overs. Questa seconda fase della evoluzione biotech è caratterizzata da un regime di apprendimento finalizzato allo sfruttamento della tecnologia. Come previsto per le reti di sfruttamento, si è in presenza di una struttura hub-and-speak fra imprese DBF e grandi aziende farmaceutiche. Le motivazioni della collaborazione sono che le grandi aziende biotech per mantenere il vantaggio competitivo debbono tenersi aggiornate utilizzando risorse di ricerca proprie o sviluppando collaborazioni con le DBF. Gli stretti rapporti di collaborazione fra DBF e GAB e la specificità di competenze richieste hanno indirizzato in modo molto mirato le ricerche delle DBF ostacolando lo sviluppo di rapporti di collaborazione con altre DBF. I contratti tesi a regolare le relazioni fra DBF e GAB sono diversificati, interessano il coordinamento delle attività la regolazione dei rapporti fra le parti, i metodi di remunerazione delle risorse condivise e rendono possibile la collaborazione ad un livello di efficienza elevata anche senza prossimità territoriale fra partner. In sintesi, l'assimilazione della conoscenza riguarda l'insieme di routine e processi di un'impresa che permettono di analizzare, interpretare e comprendere l'informazione ottenuta da fonti esterne (Szulanski, 1996). Poiché l'assorbimento include l'internalizzazione della nuova conoscenza acquisite in routine, risulta interessante lo studio dei fattori che influiscono su tale processo e la tipologia di conoscenza da assorbire. Tali fattori sono individuabili nel livello di R&S esprimibile come percentuale degli investimenti di ricerca sul fatturato totale e nel livello di formazione del personale. Quindi le principali motivazioni che danno luogo alla formazione di collaborazioni tra imprese sono il raggiungimento di un vantaggio competitivo nel mercato (Bleeke e Ernst, 1991), l'accesso a risorse complementari e la riduzione di rischi e incertezza (Teece, 1986), l'accesso a nuove tecnologie, competenze tecniche e mercati e il raggiungimento di economie di scala (Powell, 1990), l'acquisizione di conoscenza e informazioni esterne (Grant et al., 1995), l'incremento dei ritorni derivanti da attività di R&S e la condivisione dei costi.

4.18 ll caso Monsanto

La Monsanto Company è un grande gruppo multinazionale statunitense specializzato nelle biotecnologie agrarie, con circa 18000 dipendenti e un fatturato di circa 15 miliardi di dollari (2015). Produttore di mezzi tecnici per l'agricoltura, è noto per la realizzazione di diversi brevetti nel settore delle sementi

transgeniche e, da marzo 2005, dopo l'acquisizione della Seminis Inc, è anche il maggior produttore mondiale di sementi convenzionali. Dopo il via libera da parte dell'Antitrust USA, nel giugno 2018 è stata acquisita dalla casa farmaceutica tedesca Bayer per un importo pari a 66 miliardi di dollari. Il giro d'affari complessivo della Bayer era di 46 miliardi di dollari con utili pari a 4,1 miliardi. Una volta completata la fusione, il marchio Monsanto è stato cancellato. Nell'annunciare nel 2016 la fusione con Monsanto, la Bayer aveva spiegato di volersi dedicare all'agricoltura intensiva, in previsione del boom demografico da qui al 2050 che imporrà di massimizzare la produttività della risorsa terra non riproducibile e già scarseggiante. Questa azienda è in grado di investire fino a 2,6 milioni di dollari al giorno in attività di R&S in settori dell'allevamento e dell'ingegneria genetica per sviluppare nuove sementi di mais, cotone e semi di soia per migliorare le rese delle principali commodity agricole, maggiormente resistenti ad attacchi di insetti ed erbe infestanti" (SmartMoney, 2009). Ciò ha permesso alla società di sviluppare marchi leader come Acceleron, Roundup Ready, Asgrow e Yieldgard De Ruiter Seeds, Dekalb e Deltapine per aumentare la resistenza delle piante allo stress osmotico.

Vantaggio competitivo, conoscenza e marchio: con questa operazione di fusione si è costituito un gruppo in grado di acquisire un vantaggio competitivo grazie alla sua capacità di catturare ed elaborare la conoscenza per realizzare prodotti competitivi inserendoli in una rete di mercato diffusa a livello globale con marchi leader come Acceleron e Roundup Ready contenente il contestato Glifosate. L'Antitrust di Bruxelles aveva bloccato inizialmente l'acquisizione della Monsanto da parte di Bayer nel luglio 2017, subito dopo la comunicazione ufficiale ai mercati. La maxi-operazione di Bayer ha suscitato il timore che nel mondo agricolo e industriale, sorgesse un monopolio su agrochimica e sementi contrario ai principi della libera concorrenza. Un'altra serie di operazioni quali la fusione tra Bayer e Monsanto, tra DuPont e Dow Chemical e l'acquisizione di Syngenta da parte di ChemChina rischiava che il 63% del mercato delle sementi e il 75% degli agrofarmaci finisse sotto controllo di sole tre multinazionali. Lo sblocco è avvenuto dopo che anche l'altro colosso tedesco degli agrofarmaci, la Basf, è entrata nel gioco, riequilibrando il ruolo dei grandi player.

La fusione Bayer-Monsanto pone interrogativi sulla quantità di dati che il neonato colosso sarà in grado di controllare per l'innovazione: Bayer-Monsanto diventa il principale protagonista della raccolta di dati, esponendo gli agricoltori a rischi di controllo e manipolazione dei mercati simili a quelli che stanno causando le piattaforme Google, Amazon e Facebook. In assenza di un quadro normativo preciso, l'operazione potrebbe portare il gruppo ad accumulare, controllare e monetizzare enormi quantità di dati, costituendo di fatto un monopolio a discapito della diffusione della innovazione di settore ai concorrenti per un esercizio d'impresa in condizioni analoghe di concorrenza.

Glossario

A alleanze strategiche, alleanze organizzative, analisi PT

B brevetti

C ciclo di vita prodotti, concorrenza perfetta, collaborazioni fra GGB, GGF, competenze chiave, conoscenza tacita ed esplicita, condotte di mercato

D data warehouse, dicotomia e complementarità dell'industria biotech, digital technology

E enti di ricerca e cooperazione, E-business, economia industriale: filoni di studio

F forme ibride d'impresa, funzione di produzione (fdp), funzione Cobb Douglas

G gestione dell'innovazione e modelli organizzativi

H Hicks,

J joint venture

K Knowledge based view, Knowledge based management

L licenze

M mark up, misura della produttività dei fattori, modello neoclassico, modelli integrati, modelli in rete, modello struttura-condotta-performance (SCP), modelli SVP vantaggi competitivi e imposizione prezzi, mutamenti organizzativi, Monsanto (caso di studio)

N nanotecnologie

O obsolescenza prodotti

P progresso tecnico, (neutrale, intensivo di capitale, intensivo di lavoro, scorporato, incorporato, esogeno, endogeno) produttività dei fattori, prezzi e concorrenza, protezione diritti di proprietà intellettuale, project management

Q quantificazione del progresso tecnico

R regime di innovazione aperta, relazioni inter-organizzative, ricerca (R&S), risorse materiali e immateriali, misurabilità, risorse e competenze, risorse endogene per il PT, Resource based view

S scala dell'innovazione, Solow (PT esogeno), stakeholders, Stock di risorse e competenze,

T Tecnologie: rendimenti di scala, economie di scala, trasferimento tecnologico, transazioni

U uso delle varie forme di conoscenza per innovazione tecnologica radicale, incrementale

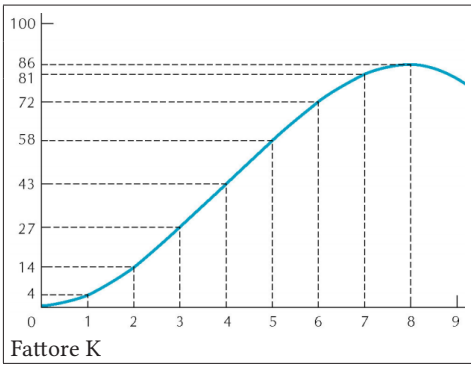
V vantaggio competitivo,

Appendice 1

La funzione di produzione, il modello di consumo e l'equilibrio di mercato

La funzione di produzione secondo il modello economico neoclassico esprime il rapporto funzionale intercorrente tra le quantità dei singoli fattori di produzione usati e la quantità di prodotto ottenuto. In altre parole: La "funzione di produzione" è la relazione tra la quantità massima di output ottenibile e la quantità di input necessaria per ottenerlo. La quantità di prodotto ottenibile con una determinata quantità di fattore è: Y = f (Xi) dove Y rappresenta la quantità di prodotto; i=1…n sono i fattori di produzione; f è la tecnologia, ovvero la funzione di produzione. La funzione di produzione, alla base di molti modelli economici, è definita sui fattori di produzione capitale (K) e lavoro (L) e formalmente rappresentata da Y = f (K, L). Una fdp molto utilizzata nella misura del progresso tecnico è la

funzione Cobb Douglas (CD): $Y = A*K^a * L^b$ Un concetto importante è il rendimento di scala o produttività del fattore intesa come la variazione del livello di produzione al variare della quantità di un dato fattore. Correlata al concetto di produzione è il concetto di progresso tecnico (PT) che esprime la variazione della produzione a seguito di una variazione della produttività dei fattori. Se la produzione aumenta indipendentemente dalla produttività dei fattori si ha un PT scorporato (Nella CD è dato da A) PT incorporato: secondo Hicks, se la produttività dei fattori varia nello stesso modo si ha un PT neutrale, se la produttività del capitale aumenta maggiormente rispetto il lavoro si ha un PT capitale intensivo; se la produttività del lavoro aumenta maggiormente rispetto il capitale si ha un PT lavoro intensivo. Correlato al concetto di produzione sono i costi e la offerta di prodotto: se la funzione cresce a rendimenti crescenti i costi diminuiscono e la offerta aumenta.



Misura della produzione con PT, PME, PMA						
Fattore	*PT*	*PME*	*PMA*	*Cu*	*CT*	*CME*
1	43,8	43,8	56,4	3	3	3
2	110,4	55,2	75,6	3	6	3
3	192,6	64,2	87,6	3	9	3
4	283,2	70,8	92,4	3	12	3
5	375	75	90	3	15	3
6	460,8	76,8	80,4	3	18	3
7	533,4	76,2	63,6	3	21	3
8	585,6	73,2	39,6	3	24	3
9	610,2	67,8	8,4	3	27	3
10	600	60	-30	3	30	3

Figura 1. Funzione di produzione a rendimenti variabili: sviluppo grafico e tabulare

Equazioni rappresentative della produzione totale, marginale e media

PTot (Prodotto totale): Q = f(X)	30K+15K^2-1,2K^3
PMA (prodotto marginale) = dPT/dK	30 + 30k-3,6K^2
PME (Prodottp medio) = PT/K	30 + 15K - 1,2K^2

Appendice 2

Misure del progresso tecnico

1. Misura del PT con la funzione Cobb Douglas (C-D)

Il PT si manifesta in due modi: il PT endogeno implica variazioni di produttività dei fattori K ed L che determinano un cambiamento del livello di produzione. Un secondo effetto del PT è l'incremento di produttività non spiegato dai fattori detto residuale o esogeno dovuto al miglioramento complessivo della efficienza produttiva dei fattori. La funzione Cobb Douglas (1928) è lo strumento diffuso per misurare gli effetti del progresso tecnico attraverso la relazione formale che lega la produzione alla produttività dei fattori. Assume un'analisi di tipo statico, in cui le variazioni dei fattori produttivi vengono considerate nella loro dimensione atemporale, ovvero indipendentemente dal tempo. Il fattore capitale (K) rappresenta la somma (in valore e deflazionata) di tutti i beni fisici e immateriali quali macchinari, impianti, uffici, marchio, brevetti etc. Ciascun "bene capitale" partecipa alla

produzione, ed ha il medesimo ruolo nel processo produttivo. Il fattore lavoro (L), inteso in modo semplificato come numero totale di occupati misurati in "ore-uomo aggregate", senza distinzione in base all'esperienza professionale, alle conoscenze tecniche, al tipo di impiego. Infine il fattore residuo A è l'effetto del progresso tecnico scorporato dai fattori K ed L. Da un punto di vista formale, la funzione di produzione aggregata C-D è espressa nel seguente modo:

$$Y = f(A,K , L)$$

Assumendo rendimenti costanti di produzione ossia incrementi uguali di produzione e di impiego dei fattori di produzione, si impone la condizione $\alpha + \beta = 1$ e si ha la seguente rappresentazione della funzione C-D

$$Y = Y = A^*K^a * L^b$$

Effetto del PT esogeno. Rendimenti di scala: esprimono la variazione della fdp al variare di una data quantità dei fattori di produzione. Il principio è il seguente: aumentando i fattori K ed L di una quantità t si ottiene:

$$Y = A\,(tK)^a\,(tL)^b$$

quindi $Y = A\,t^a\,K)^a\,t^b\,L^b$ poiché $A^*K^a * L^b = Y$ si può scrivere $t^{a+b}\,Y = At^{a+b}\,K^a * L^b$

Assumendo: 1) $\alpha + \beta = 1$ la fdp è a rendimenti costanti cioè uguale incremento dei fattori e della produzione; 2) $\alpha + \beta < 1$ la fdp è a rendimenti decrescenti cioè l'incremento della produzione è inferiore all'incremento dei fattori; 3) $\alpha + \beta > 1$ la fdp è a rendimenti crescenti cioè l'incremento della produzione è superiore all'incremento dei fattori. Ciò dimostra la perfetta correlazione fra incremento dei fattori e incremento della produzione in caso di PT neutrale.

Y: livello di produzione;

A: indicate lo stato esogeno della tecnologia; può essere costante o in genere espresso come variazione di t: A(t);

K = capitale; L = lavoro; sono i due fattori di produzione;

a e b sono gli esponenti dei due fattori e rappresentano le quote di produzione imputabili a ciascun fattore e quindi, l'apporto relativo del lavoro (L/Y) e del capitale (K/Y) al processo produttivo. Sono definiti rendimenti di scala in quanto indicano la variazione della produzione in funzione della variazione dei fattori. Indicano anche l'elasticità di sostituzione. L'elasticità di K è $Ek= dY/dK^* K/Y$, sostituendo si ha: $Aa\,K^{a-1} * L^b\,^*K/\,A\,K^a * L^{b-1}$

Lucas (1988) considera l'accumulazione di capitale umano, ovvero di conoscenza e capacità lavorative e innovative della forza lavoro, come uno dei fondamentali fattori alla base dell'aumento della produttività del lavoro. Al progresso tecnico labour augmenting esogeno, tipico del modello di SOLOW, egli sostituisce il miglioramento della produttività endogena del lavoro ottenibile mediante istruzione e qualificazione sul lavoro (apprendimento scolastico e apprendimento per esperienza lavorativa). LUCAS mostra che si possono ottenere rendimenti di scala nei fattori accumulabili (come il capitale), non aggregando tutti i fattori sotto un'unica etichetta indistinta di capitale, ma sostenendo che tutti i fattori sono accumulabili, anche il lavoro, se il numero dei lavoratori viene scorporato dal loro livello di qualificazione (skill), ovvero dal loro capitale umano.

2 – Si assume che non tutto l'incremento di produzione sia spiegato dall'incremento di produttività dei fattori K ed L ma che esista una quantità residua non spiegata indicata con

A(t) detto esogeno posta al di fuori della funzione di produzione. Possiamo ipotizzare la seguente relazione fra prodotto Y e fattori di produzione K ed L (Nicholson p 213):

$$Y = A(t)\, f(K, L)$$

Operando alcune trasformazioni possiamo scrivere la seguente relazione: GY = GA + EY-KGK + EY-L*GL

Le elasticità dei fattori capitale e lavoro sono date da: EY-K = dY/dK*K/Y ed EY-L = dY/dL*L/Y;

usando la C-D stimata in precedenza avremo le derivate parziali: $dY/dK = A^* \alpha K^{\alpha-1} \cdot L^{\beta}$) e $dY/dL = A^* \beta K^{\alpha} \cdot L^{\beta-1}$);

Gi sono i tassi di crescita % delle variabili Y, K, L. Un esempio numerico: Solow ha misurato la produttività residua esaminando una serie storica dell'economia USA 1909-1949 ottenendo i seguenti risultati:

GY = 2,75; GK = 1,75; GL = 1,00; EQ-K = 0,35; EQ-L = 0,65;

la produttività residua del progresso tecnico è la seguente:

GA = GY - EQ-KGK - EQ-L*GL;

sostituendo i valori si ottiene GA: 2,75 – 0,65*(1,00) – 0,35*(1,75) =1,50.

Domande

1) Descrivere le caratteristiche del PT endogeno ed esogeno e le conseguenze per la produzione industriale
2) Quali sono i contributi della RBV e della KBV allo sviluppo della impresa;
3) Qual è il ruolo delle risorse fisiche e immateriali nello sviluppo d'impresa
4) Qual è la differenza fra conoscenze esplicite e tacite
5) Qual è il significato della catena del valore e quale rilevanza ha nei processi organizzativi
6) Che cosa giustifica la struttura dicotomica della industria biotech
7) Qual è il ruolo delle reti nella interazione fra imprese. Quali sono le principali risorse scambiate
8) Quali sono le principali tipologie di accordi fra partner biotech e le motivazioni
9) Che cosa s'intende per economia industriale e per Industrial Organization
10) Quali sono i principali filoni teorici della economia industriale
11) Descrivete il nesso fra struttura condotta performance e le conseguenze sul piano teorico ed empirico
12) Problemi: Indicare la risposta scegliendo una delle caselle di sinistra

A. Una funzione di produzione Cobb Douglas così descritta: $y=AK^{\alpha}KL^{\beta}$ per $\alpha, \beta > 0$ esibisce rendimenti di tipo:

positivo nei fattori K, L se $\alpha, \beta > 0$
crescenti se $\alpha + \beta > 0$
costanti se $\alpha + \beta = 1$
decrescenti se $\alpha + \beta < 1$

B. Il potere di mercato si può misurare con:

a. l'indice di Liebermann
b. l'indice di Lerner

c. con (P-AC)/P
d. con (P-MC)/P

3. La funzione di costo totale per un'impresa monoprodotto: C(q)=7+7q. I costi marginali sono:
   a. per q=1 sono superiori a 5 e minori di 10
   b. pari a 7
   c. andamento non lineare
   d. qual è il valore del costo medio minimo

Bibliografia

AA.VV, (2020), Il ruolo dell'Ecosistema dell'Innovazione nelle Scienze della Vita per la crescita e la competitività dell'Italia". Technology forum Life Science, The European House – Ambrosetti

Filippetti, A. e Archibugi, D. 2015. The globalization of intellectual property rights, in D. Archibugi e A.

Filippetti (a cura di), The Handbook of Global Science, Technology and Innovation. Oxford, Wiley

ENEA, (a cura di) Coletta, G., Palma, D., in collaborazione con APSTI e ASSOBIOTEC, 2016. Lo Sviluppo dell'Industria Biotech in Italia: Riflessioni su Ruolo e sulle Esperienze delle PMI fra Innovazione e Politiche di Supporto. Roma, ENEA

OCSE, 2016. Science, Technology and Innovation Outlook 2016. Parigi, OCSE

Archibugi, D. e Evangelista, R. 1995. Tecnologia e sviluppo economico in Italia. Rivista di politica economica, 85(1) 85-125.

Malerba, F. (a cura di), 2000. Economia dell'innovazione. Roma, Carocci.

EC, 2009. European Commission Communication «Preparing for our future: Developing a common strategy for key enabling technologies in the EU». COM (2009) 512/3.

AA.VV (2018) Relazione Sulla Ricerca e l'innovazione In Italia: Analisi e Dati di Politica della Scienza e della Tecnologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

Susman, G.I., (2007), Small medium size enterprises and the global economy, Edward Elgar, UK. Sito: https://books.google.it/books?id=6TUuXQifwxoC&lpg=PA39&ots=buThvYIrK&dq=orsenigo%20vintage%20effect&hl=it&pg=PA37#v=onepage&q=orsenigo%20vintage%20effect&f=false

Lipsey, R.G., Carlaw, K.I., (2004), Total Factor Productivity and the Measurement of Technological Change" The Canadian Journal of Economics / Revue canadienne d'Economique, 37, pp. 1118-1150

Jorgensen, D., Gollop, F., Fraumeni, B. M. (1987), "Productivity and U.S. Economic Growth", Cambridge M.A., Harvard University Press.

Grossman, G.M. - Helpman, E. (1991), "Innovation and Growth in the Global Economy", Cambridge MA, MIT Press;

Romer, P.M. (1991), "Increasing Returns and New Developments in the Theory of Growth", in Barnett, W.- Cornet, B. - D'Aspremont, C. - Gabszewicz, J.J. - Mas Colell, A. (editors), "Equilibrium Theory and Applications. Proceedings of the 6th International Symposium in Economic Theory and Econometrics", Cambridge, Cambridge University Press;

Dosi, G. (1988). Sources, procedures, and microeconomic effects of innovation. Journal of Economic Literature, 26, pp1120-1171

OCSE (2001). Measuring Productivity. OECD Productivity Manual: A Guide to the Measurementof Industry-Level and Aggregate Productivity Growth, Parigi, OECD

Nelson, R.N., Winter, S. G., 2002, "Evolutionary Theorizing in Economics", The Journal of Economic Perspectives, 16, pp. 23-46

John V. Duca and Mine K. Yücel edt, (2002) Proceedings of the 2002 Conference on Exploring the Economics of Biotechnology Sponsored by the Federal Reserve Bank of Dallas

Alfred D. Chandler, A. D., (1992), Organizational Capabilities and the Economic History of the Industrial Enterprise Journal of Economic Perspectives, 6, pp. 79-100.

Wernerfel, B., (1995), tThe Resource-Based View of the Firm: Ten Years After, Strategic Management Journal, 16, pp. 171-174
Barney J.B., (1995), Looking inside for competitive advantage, Academy of Management Perspectives. 9, on line published
Amit R., Schoemaker, P., (1993), Strategic Assets and Organizational Rent Strategic Management Journal 14, pp 33-46
Chesbrough H., (2003), Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology, Boston, MA, 2003, Harvard Business School Press
Rullani, E., Di Bernardo B., (1990), "Il management e le macchine. Teoria evolutiva dell'impresa "Il Mulino Edt., Bologna, pp. 454
Kogut B., Zander U., (1992), "Knowledge of the Firm, Combinative Capabilities, and the Replication of Technology" Organization Science 3, pp. 383-397.
Nonaka I., (1994), "A Dynamic Theory of Organizational Knowledge Creation", Organization Science, 5, pp. 14-37
Lipparini A., (2002), "La gestione strategica del capitale intellettuale e del capitale sociale", Il Mulino, Bo pp. 360,
Polanyi, K., (1944), "The Great Transformation. The Political and Economic Origins of our Time", Beacon ress, Boston (2001
Cyert, R. and March, J. (1963), "A Behavioral Theory of the Firm". Prentice-Hall, Englewood Cliffs
Gambardella, A., Mcgahan A., 2010, "Business-Model Innovation: General Purpose Technologies and Their Implications for Industry Structure", Long Range Planning 43, pp 262-271
McKelvey, M., Orsenigo L., (ed.), 2006. "The Economics of Biotechnology," Books, Edward Elgar Publishing,
Orsenigo L., ("001), The (Failed) Development of a Biotechnology Cluster: The Case of Lombardy", Small Business Economics Vol. 17, No. 1/2, Special Issue: Biotechnology in Comparative Perspective – Regional Concentration and Industry Dynamic.
Henderson et al., (1999), Marshall's scale economics", NBER wp, 7358.
Mansfield, E., Henderson et al., 1985, How rapidly does new industrial technology leak out" Jour Ind econ, 34, 217-223
Pisano G., (2016), "The evolution of science-based business: innovating how we innovate" Industrial and Corporate Change, 19, pp. 465–482
Zulanski, G. (1996), "Exploring Internal Stickiness: Impediments to the Transfer of Best Practice within the Firm, Strategic Management Journal, 17: 27-43
Bleeke J., Ernst D., (1995), "Is your strategic alliance really a sale?", Harvard Business Review, 73, pp 97-105
Teece D.J., (1986), "Profiting from technological innovation: Implications for integration, collaboration, licensing and public policy", Research Policy 15, pp 285-305
Teece, D. J, 2007 Explicating dynamic capabilities: the nature and microfoundations of /sustainable) enterprise performance. Strategic Management Journal, 28 pp 1319-1350
Freeman, J.H., Hannan, M.T., (1977) The population ecology of organization, in American Journal of Sociology, 82

Capitolo V
Economia industriale biotech ed evidenze empiriche

Sommario. In questo capitolo viene analizzato il contributo economico della industria biotech italiana alla luce delle trasformazioni strutturali economiche ed organizzative avvenute negli ultimi anni per evincere le possibili traiettorie di sviluppo future. L'analisi risente della scarsità dei dati: le fonti consultate sono Istat, Assobiotech, OCSE; un data base meglio strutturato è disponibile per il settore farmaceutico. L'analisi si basa sullo schema SCP che fornisce utili indicazioni di tipo descrittivo mentre per l'analisi econometrica si fa riferimento al modello di Collin e Preston. L'analisi descrittiva della struttura illustra la evoluzione delle imprese biotech usando i dati riportati da Biolnitaly, relativi al fatturato, investimenti e addetti per il periodo 2010-2017; questa serie viene usata per estrapolare le tendenze al 2023 usando come strumento di proiezione il CAGR (composite annual growth rate). Per osservare la struttura del settore vengono elaborati gli indici di concentrazione di Bain e di Herfindahl: il primo misura la quota di valore relativa alla variabile prescelta (di solito il fatturato) controllato dalle prime 4, 8 o 20 imprese sul totale del settore industriale, l'indice di Herfindahl usa la stessa quota al quadrato estesa a tutte le imprese del settore biotech; esso mette in luce enfatizza la rilevanza della grande impresa ed una notevole asimmetria. Infine viene elaborato il modello econometrico per misurare la produttività del settore a livello nazionale e regionale. Un interessante risultato che si evince dall'analisi è la specializzazione regionale la cui efficienza viene confrontata con i cluster biotech europei più affermati.

5.1 Introduzione alla economia industriale (Industrial Organization in USA)

A partire dagli anni '30 a seguito della spinta esercitata dai mutamenti economici ed organizzativi delle imprese imposti da un più rapido sviluppo tecnologico dell'industria manifatturiera, con l'uscita dalla crisi del 29 vengono richiesti nuovi paradigmi teorici in grado di spiegare le ricadute economiche del cambiamento di assetto industriale in sostituzione del modello neoclassico. La diffusione del progresso tecnico di natura endogena, la rapidità dei cambiamenti e la diversa capacità di adozione accentuano le disparità competitive fra imprese le cui conseguenze si riflettono sulla qualità e prestazione dei prodotti e sui costi di produzione. La nuova teoria della crescita «endogena» richiama le interrelazioni tra progresso tecnico, economie di scala e formazione di broad capital (capitale fisico, umano e conoscenza), che creano le condizioni per possibili rendimenti crescenti differenziati. Nei nuovi modelli di endogenità dei processi innovativi, la crescita endogena deriva dall'invenzione di nuovi prodotti e processi produttivi, dalla accumulazione di conoscenze, dalla capacità di

combinare conoscenze e tecnologie diverse con la specializzazione del capitale umano. Questi elementi del PT endogeno svolgono un ruolo di crescente importanza nell'attività innovativa che accentua la competitività dei beni finali e servizi prodotti dalle imprese più innovatrici. L'economia dell'innovazione, diventa il focus dello sviluppo, dà rilievo alla diversità dei comportamenti innovativi delle imprese, accresce il prodotto marginale dei beni strumentali (o input intermedi) sopra il costo marginale pagato sul mercato dall'impresa acquirente/adottante, per effetto dei guadagni di efficienza nel processo produttivo (reverse engineering, dell'apprendimento organizzativo, degli effetti positivi di feedback sulla stessa capacità di innovare dell'impresa. Quasi sempre i nuovi investimenti immettono nel processo produttivo strumenti ed apparecchiature che incorporano progresso tecnico; con effetti di "embodied spillovers". I determinanti delle disparità competitive si ravvisano quindi nei diversi livelli di conoscenza e tecnologia, che associati ai diversi contesti istituzionali alimentano processi di accumulazione diversificati che creano diversi livelli di competitività dovuti ai costi ed alle economie di scala. Tuto ciò si può sintetizzare come effetti non neutrali sulle imprese dovuti al cambiamento tecnologico non-neutrale. Un altro elemento che alimenta diversi livelli di competizione e l''agglomerazione geografica di imprese , (cluster, hub, distretti), che favorisce in generale lo scambio e la circolazione di informazioni e conoscenza sia perché riduce gli ostacoli, legati alla distanza, alla mobilità del personale qualificato da un'impresa all'altra, favorisce lo scambio di risorse e conoscenze riduce i rischi di condotte opportunistiche tipico delle transazioni e delle interazioni a forte contenuto di conoscenza (Antonelli et al., 2006; Audretsch e Baldwin, 2006). Questi effetti del PT endogeno giustificano l'emergere del paradigma delle teorie di organizzazione industriale che mettono in discussione lo schema della concorrenza perfetta dato che ogni singola impresa subisce gli effetti delle innovazioni introdotte da altre imprese e reagisce a queste introducendo a sua volta altre innovazioni in un continuo processo di imitazione ed emulazione che premia chi ha sviluppato l'idea migliore o l'ha saputa meglio sviluppare nel contesto organizzativo dell'impresa. Inizialmente affermatesi negli USA dove trovano fertile terreno di sviluppo queste nuove teorie sono la risposta alla insufficienza della teoria microeconomica nel dare spiegazioni esaustive sul comportamento delle imprese e sui risultati ottenuti in condizioni di mercati imperfetti per asimmetrie informative, costi di transazione, interventi legislativi, tipici dell'ambiente biotech. Il livello di analisi di questo filone economico è l'industria, le imprese sono le unità che la compongono ed il focus della teoria è l'uso efficiente delle risorse tra le unità componenti l'industria e le ricadute in termini di benessere sociale (efficienza allocativa). I primi lavori di ricerca di Mason, hanno evidenziato sul piano della conoscenza economica, gli effetti del PT sul cambiamento della struttura che porta ad una riduzione del numero di imprese

evidenziata dall'indice di concentrazione del settore, che comporta a sua volta mutamenti nelle condotte adottate dalle imprese, le quali sono responsabili di una ripartizione differenziata degli utili riconducibili alla diversa capacità innovativa delle imprese. (Dosi, 1984). Pertanto si assume, data l'evidenza empirica, che le imprese che compongono un settore industriale non possiedono le stesse capacità innovative ed il risultato è che alcune di esse realizzano dei profitti superiori alle altre imprese dello stesso settore dovute alla diversa capacità di meglio sfruttare i vantaggi delle tecnologie singole e combinate, delle economie di scala, della organizzazione, dei mercati ed altro (Peace et al, 1990). Questi vantaggi si rivelano dai costi più bassi, dalle economie di scala, dal controllo dei prezzi, dal contenimento della concorrenza. Un ulteriore ostacolo alla redistribuzione efficiente delle risorse verso la efficienza allocativa è la capacità delle imprese innovative di proteggere i potenziali vantaggi delle scoperte attraverso il brevetto[1]. Lo sviluppo della economia industriale in USA ha dato origine a due filoni di studio a partire dagli anni '20: i) il filone di Chicago proposto da Knight (1921) e dagli allievi Friedman e Stigler (1968); ii) il filone di Harvard iniziato da Mason (1939) proseguita da Bain (1951), Scherer, (1970), Perloff, (1992), Schmalensee e Willig (1989) ed altri. La scuola di Chicago (Stigler, 1968) si è preoccupata di elaborare modelli per modellizzare il comportamento dei prezzi in contesti di mercati non concorrenziali; ii) il filone empirico-strutturalista di Harvard assume che il comportamento delle imprese sia dettato dalla struttura del settore in cui operano. Il comportamento dell'impresa non è astrattamente finalizzato alla massimizzazione del profitto, ma dipende dal risultato di decisioni prese in funzione delle caratteristiche di questo contesto. L'introduzione del concetto di struttura da parte di Mason (1930 scuola di Harvard) rivoluziona il concetto di concorrenza perfetta, poiché postula che le decisioni d'impresa dipendano dalle caratteristiche dell'industria e da come ciascuna impresa è inserita in questo contesto. Negli anni Cinquanta, i contributi della Scuola di Harvard vengono sistematizzati e sviluppati da Bain dell'Università di Berkley. Nel testo "Industrial Organization", Bain formalizzerà la sequenza non causale "struttura-condotta-performance" che diventerà uno dei paradigmi più usati per analisi empiriche di strategie aziendali. Ne emerge che l'obiettivo centrale dell'impresa è aumentare i profitti erodendoli se necessario da altre imprese o dal benessere del consumatore. Lo strumento sono le condotte non concorrenziali adottate in funzione della posizione dominante dell'impresa o in coalizioni con altre imprese. Ne conseguono vantaggi concorrenziali derivati dalle economie di scala, barriere all'entrata, controllo di quote rilevanti di mercato tutti elementi che limitano la concorrenza e consentono di mano-

[1] Questa situazione è temporanea e nel lungo periodo si dovrebbero ristabilire le condizioni di concorrenza con annullamento degli extraprofitti.

vrare la formazione dei prezzi. Lo sviluppo di questa teoria rimane in linea con le ipotesi di Manson che assume un approccio strutturalista, secondo cui, la performance economica dell'impresa è determinata dal suo comportamento, ossia dalle azioni attuate per il perseguimento dei propri obiettivi, a loro volta plasmati sulla struttura dell'industria in cui opera l'impresa. Assumendo un rapporto di mutua interdipendenza fra le caratteristiche di settore ed il comportamento della singola impresa, non solo diventano più evidenti le cause di comportamenti differenziati delle imprese, ma cambia anche la sequenza struttura, condotta e risultati, che assumono in successione, a turno, la proprietà di essere ora la causa ora l'effetto delle strategie di mercato. Scherer, negli anni Ottanta, amplia il paradigma SCP[2] affermando che "le performance di particolari industrie o mercati dipendono dalla condotta dei venditori e degli acquirenti in campi come le politiche di prezzi e relative pratiche di collaborazione aperta o tacita tra le aziende, per concordare strategie dirette a strategie pubblicitarie, scelta di linee di prodotti, programmi di ricerca e sviluppo, investimenti in impianti di produzione, tattiche legali e così via. La condotta dipende a sua volta dalla struttura del mercato di riferimento e comprendendo voci quali il numero e la distribuzione dimensionale dei venditori e acquirenti, il grado di differenziazione fisica che prevale tra i prodotti di venditori concorrenti, la presenza o l'assenza di

[2] Mason e Bain sono i principali esponenti della scuola di Harvard. Mason definisce l'economia industriale: lo studio della struttura e del funzionamento dei mercati, nonché della struttura e del comportamento delle imprese, concludendo che il comportamento delle imprese dipende dalla struttura del settore produttivo in cui sono presenti. Le principali condizioni di base della struttura di un settore industriale sono le seguenti: i) Tecnologia. La tecnologia determina l'andamento del costo medio di produzione delle imprese con i quali vengono misurate le economie di scala della produzione. La tecnologia e l'innovazione tecnologica determinano la concentrazione del settore; ii) Elasticità della domanda: responsabile della risposta del consumatore alle variazioni di prezzo del bene e della sostituibilità del bene economico con altri beni sostituti. Altra variabile importante è il reddito che determina l'aumento complessivo del paniere di spesa e del tasso di crescita della domanda. Una domanda in forte crescita lascia ampio spazio alle imprese che desiderano entrare (new comers), mentre una domanda stagnante consente alle imprese già insediate (incumbent) di svolgere le loro strategie di conquista del mercato. Per impianti di grandi dimensioni Bain formalizza la sequenza non causale con evidenze di correlazioni fra "struttura-condotta-performance" (SCP)che diventerà uno dei paradigmi di riferimento nel campo delle analisi di economia aziendale e industriale. Porter afferma che "l'obiettivo della strategia competitiva" per un'impresa è di migliorare la sua capacità di prevalere tecnologicamente ed economicamente nei confronti di altre imprese dello stesso settore produttivo". Scherer, negli anni Ottanta, analizzando il paradigma SCP asserisce che "le performance di particolari industrie o mercati dipendono dalla condotta dei venditori e degli acquirenti in campi come le politiche di prezzi e relative pratiche, collaborazione aperta o tacita tra le aziende, strategie pubblicitarie e di linee di prodotti, impegno di ricerca e sviluppo, investimenti in impianti di produzione, tattiche legali ed altro. La condotta dipende a sua volta dalla struttura del relativo mercato comprendendo voci quali: numero e distribuzione dimensionale dei venditori e acquirenti; il grado di differenziazione fisica che prevale tra i prodotti di venditori concorrenti; la presenza o l'assenza di ostacoli all'entrata di nuove imprese; il rapporto tra costi fissi e costi totali nel breve periodo; il grado d'integrazione verticale ed il grado di diversificazione dei prodotti (Bain, 1951; Mason, 1939; Scherer, 1970; Tirole,1988; Carlton e Perloff, 1998; Stigler, 1968; Dosi, 2008; Demsetz, 1973).

ostacoli all'entrata di nuove imprese, il rapporto tra costi fissi e costi totali nel breve periodo, il grado d'integrazione verticale ed i gradi di diversificazione dei prodotti". Questo approfondimento è utile per comprendere lo sviluppo delle imprese biotech la cui affermazione è condizionata dalla capacità di innovazione tecnologica che incide oltreché sulle caratteristiche dei prodotti, sui costi di produzione, sulle economie di scala, barriere all'entrata e condotte specifiche per diverse tipologie di mercati. Questo approccio viene ripreso da Porter (anni '80) col modello a cinque forze in cui fornitori e venditori rappresentano delle forze che si sviluppano lungo la catena del valore, prodotti concorrenti e barriere all'entrata hanno caratteristiche comuni al modello S-C-P. La maggior critica a questa teoria è la presunzione di un rapporto di causalità che rende interdipendente struttura, condotta e performance. La relazione tra struttura e condotta è possibile spiegarla introducendo due diversi elementi in grado di chiarire il rapporto causale: gli obiettivi e le decisioni. È, infatti, la struttura del settore che suggerisce all'impresa gli obiettivi possibili da raggiungere per disegnare una strategia (decisioni) da attuare per perseguirli. È seguendo tale percorso (condotta) che l'impresa è in grado di assicurarsi un differenziale di competitività, i cui risultati dimostrano la forza competitiva dell'impresa e la sua capacità di controllare il mercato di riferimento. L'utilità della teoria sta nella definizione di tre leve che condizionano lo sviluppo d'impresa:

- la struttura del settore condizionante le decisioni d'impresa e le conseguenze in termini di economie di scala (a livello di prodotto, di impianto ecc.), le barriere all'entrata e le condotte non competitive;
- le politiche governative (normative antitrust, imposizione di tariffe);
- i tassi di crescita delle singole imprese all'interno del settore determinati dalla velocità della innovazione, espansione nei mercati e vantaggi competitivi.

5.2 Sviluppi della economia industriale

Le imprese più performanti usano come vantaggio competitivo, le economie di scala generate dalle dimensioni e le economie di scopo ottenute dalla differenziazione del prodotto attraverso opportune piattaforme per influenzare i meccanismi di aggiustamento dei prezzi. Le condizioni di base del modello SCP sono l'offerta e la domanda ambedue influenzate dalle condizioni dell'industria. Dal lato dell'offerta i fattori maggiormente influenti sui differenziali di competitività sono: la disponibilità o la capacità di procurarsi risorse, materiali e immateriali; la capacità di adottare tecnologie di produzione più competitive; le novità dei prodotti ed il loro ciclo di vita; la concentrazione del settore da cui dipendono le economie di scala; la differenziazione dei prodotti; l'integrazione verticale delle imprese; la struttura dei costi (economie di

scala); le barriere all'ingresso. Dal lato della domanda le condizioni di base sono: l'elasticità e la crescita della domanda; i meccanismi di determinazione dei prezzi; le condizioni di entrata; la sostituzione dei prodotti e la loro l'attrattività; le attività di mercato nella promozione dei prodotti. Offerta e domanda determinano il prezzo in base alla formula di Lerner: (P - Cma)/P = 1/e[3] (Deodhar e Sheldon, 1997; Setiawan, et al., 2012; Collins e Preston, 1969). La prima parte della formula riguarda le condizioni di produzione della impresa, la seconda parte concerne le condizioni della domanda espresse dalla elasticità. Bain (1951) rileva l'importanza strategica delle barriere all'ingresso nel determinare le strutture e le prestazioni dei mercati. Fra le cause dei mutamenti strutturali suggerisce le economie di scala, la differenziazione dei prodotti ed i vantaggi di costo assoluto. Negli anni '80 si ha una riscoperta dell'analisi dei comportamenti strategici, basati sull'uso della teoria dei giochi, che ha permesso di simulare strategie basate sulla ipotesi congetturale reazione dei concorrenti ad un innalzamento dei prezzi da parte dell'impresa in presenza di diversi fattori di deterrenza. L'introduzione dei fattori di innovazione, in particolare in una prospettiva evoluzionista, ha aperto nuovi fronti di studio connessi con il mutamento tecnologico. Carlton e Perloff (1998), definiscono l'economia industriale la branca della microeconomia dedicata a spiegare le decisioni d'impresa dirette a modificare a proprio favore le condizioni di mercato. L'ipotesi centrale di questo approccio è che difficilmente in un dato settore produttivo le imprese si comportano secondo i principi della concorrenza perfetta poiché è nella loro natura cercare di sviluppare le proprie attività produttive, con le risorse di cui dispone (interne o esterne), per acquisire vantaggio competitivo sui concorrenti e aumentare i propri profitti. Poiché diverse sono le competenze e le abilità delle varie imprese nello sviluppare le tecnologie disponibili ne deriva che ogni impresa possiede una propria curva dei costi e se questa è inferiore a quella delle imprese concorrenti si determina un vantaggio competitivo con possibile creazione di barriere all'entrata. Il vantaggio di costo determina una maggiore capacità di accumulo dei profitti con conseguenze sulla formazione dei prezzi. Il progresso tecnologico a sua volta crea le condizioni per il verificarsi di un aumento dei rendimenti di scala all'aumentare degli investimenti che si traduce in costi medi decrescenti. Ciò incoraggia gli investimenti e causa una crescita delle dimensioni produttive con sottrazione di spazi di mercato ad altre imprese. L'utilità di questo schema di analisi consiste pertanto nel verificare le conseguenze del comportamento di un'impresa rispetto alle imprese concorrenti in relazione ai vantaggi generati da un uso più efficiente o innovativo della tecnologia. Una seconda

[3] P è il prezzo di mercato, Cma è il costo marginale del prodotto (in sostituzione si può usare il costo medio minimo), 1/e è l'inverso della elasticità della domanda la cui formulazione discreta è h = D%-Q/D%P e in termini infinitesimi è h = dQ/dP*P/Q.

obiezione al modello di concorrenza perfetta riguarda l'uniformità delle tecnologie disponibili in un dato istante. La rapidità di adattamento alle nuove tecnologie dell'impresa procura miglioramenti incrementali nella produttività del capitale e lavoro con ricadute in termini di miglioramenti delle economie di scala/scopo, barriere all'entrata che influiscono sui processi di concentrazione, integrazioni verticali/orizzontali, operazioni di fusioni ed acquisizioni. L'assetto legislativo che interferisce con la velocità di diffusione del progresso tecnologico ostacolando gli effetti incrementali delle innovazioni ed i meccanismi di aggiustamento del mercato. Queste condizioni si evidenziano con le modifiche delle caratteristiche strutturali della industria, causate dalle scelte decisionali delle imprese che a loro volta determinano la redistribuzione dei risultati delle attività economiche. La struttura dell'industria viene comunemente definita da alcuni parametri: numero di imprese o numero di occupati, fatturato, valore aggiunto, costi, economie di scala e barriere all'entrata, differenziazione dei prodotti, livello di integrazione verticale, ed altro. L'abbandono della ipotesi di concorrenza perfetta emerge dalle ricerche empiriche che evidenziano come dalle caratteristiche del contesto industriale, alcune imprese siano in grado di adattare meglio di altre le tecnologie esistenti alle proprie risorse da cui derivano i ricavi, i costi di produzione ed i vantaggi competitivi. Bain afferma che la capacità di adattare le tecnologie dipenda dalla maggiore rapidità di innovazione; aumentando il livello di complessità della tecnologia si riduce il numero di imprese in grado di applicarla in modo efficiente[4]. Bain ipotizza che la concentrazione del fatturato sia il maggior responsabile di condotte collusive il cui fine è controllare la formazione dei prezzi[5]. Questo potere di controllo oligopolistico diffuso soprattutto in settori industriali maturi a causa delle economie di scala e nei settori a forte innovazione biotech per gli elevati costi della innovazione cambia la distribuzione dei risultati economici a seguito del migliorando della performance di mercato delle imprese leader fra loro colluse[6].

[4] Bain ha definito un numero ristretto d'imprese proponendo la elaborazione dagli indici di concentrazione C4, C8, C20 che esprimono la concentrazione rilevata con una variabile strutturale delle prime 4, 8 ,20 imprese.

[5] Lerner ha elaborato la formula del mark up: (p-cme)/p = -1/ep che correla la capacità di controllo dell'impresa dato dal margine % prezzo/costo all'inverso della elasticità della domanda.

[6] Nel corso degli ultimi anni, tre sviluppi teorici nell'ambito della teoria dell'impresa hanno raccolto significativi consensi: l'analisi dei costi delle transazioni, la teoria dei giochi e l'analisi dei mercati contendibili (Carlton e Perloff, 1997). Nelle loro applicazioni allo studio dell'economia (organizzazione) industriale, questi tre filoni di ricerca offrono utili spunti per spiegare la relazione fra struttura, comportamento dell'impresa e risultati economici conseguiti. I costi di transazione devono essere sostenuti per effettuare uno scambio in condizioni di mercato imperfetto. Tali costi variano a seconda dei soggetti coinvolti e delle caratteristiche oggettive del mercato, dall'insieme dei fattori umani (razionalità limitata e comportamento opportunistico) e ambientali (incertezza e numero di imprese operanti sul mercato) che influenzano i costi delle transazioni sia all'interno delle singole imprese sia nei mercati in cui operano. La teoria dei giochi spiega i criteri in base ai quali le imprese decidono le

La debolezza della teoria sta nella difficoltà di individuare un rapporto causale fra struttura e condotta che è solo un'ipotesi corroborata da evidenze empiriche non sistematiche sulla causalità del legame. Questo rapporto ha suggerito di studiare l'industria secondo quattro componenti dinamiche: i) dinamica delle variabili strutturali: fatturato, addetti, investimenti, grado di concentrazione; ii) dinamica del progresso scientifico-tecnico, che dipende dalle modalità della innovazione tecnologica e dalla rapidità di adozione della imprese (grado d'innovazione: radicale, incrementale; natura della tecnologia: prodotto, processo, organizzazione; intensità dei fattori fisici e immateriali impiegati nella produzione; tecnologia lavoro intensiva o capitale intensiva e traiettorie di sviluppo); iii) dinamica dei prodotti influenzanti la diffusione degli stessi in vari canali di mercato, tipologia dei mercati di accesso, loro diffusione territoriale, costi di accesso, differenziazione della qualità, prestazioni per contenuti innovativi ed accettazione da parte dei clienti, domanda e segmentazione di mercato operata con strategie d'immagine, marchio, prezzo, comunicazione; iv) dinamica delle collaborazioni in rete fra diversi soggetti portatori di idee e conoscenze strutturate che rafforzano la capacità innovativa dell'impresa attraverso lo sviluppo di complementarietà e sinergie operative. Questo ultimo condiziona con particolare evidenza la fase più recente dello sviluppo industriale biotech caratterizzato dallo sfruttamento intensivo e cooperativo della conoscenza immateriale attraverso gli sviluppi delle tecnologie ICT e la combinazione delle tecnologie abilitanti nelle piattaforme. Porter (1985), elabora i modelli di management strategico che sì basano sulle cinque forze caratterizzanti l'ambiente competitivo: ampiezza ed intensità della concorrenza, potere contrattuale degli acquirenti e fornitori, facilità di accesso con minaccia dì nuovi concorrenti, minaccia dì prodotti e servizi sostitutivi. Porter introduce il concetto di catena del valore suddivisa in quattro stadi: logistica in entrata, produzione, logistica in uscita, marketing che rappresentano la visione strategica del processo produttivo basato su attività strategicamente rilevanti e complementari per la creazione del vantaggio competitivo e di valore per l'impresa. Inoltre considera rilevanti anche le istituzioni nell'indirizzare lo sviluppo tecnologico verso specifiche direzioni nell'influenzare le politiche industriali (governance), le capacità manageriali e le risorse umane le cui competenze sono migliorate ai nuovi compiti di organizzazione attraverso la formazione, l'addestramento, il coinvolgimento e all'uso uso di strumenti informatici e di IA per migliorare la capacità decisionale usando fonti di dati per previsioni e simulazioni. Penrose (1959), sug-

proprie strategie e le modalità secondo cui tali strategie generano profitti. Ciò si realizza sviluppando modelli formali utili ad analizzare fenomeni di conflitto e di cooperazione tra imprese e individui. I mercati in cui operano tali imprese sono mercati contendibili ovvero consentono di entrare ed uscire facilmente senza sostenere costi.

gerisce l'approccio "resource based view" che conserva ancora la sua attualità nell'ambito degli studi di management strategico. Secondo questo approccio, i risultati dell'impresa derivano da un accumulo di risorse tangibili (occupati, capitali fisici e fonti di finanziamento proprie) ed intangibili (conoscenze specifiche, capacità, competenze, strutture organizzative, immagine, marca, reputazione, livello di formazione del personale, brevetti, interazioni in rete ed altro) la cui combinazione rappresenta l'elemento di originalità nello sviluppo di processi produttivi tecnicamente differenziati fra le imprese. L'impresa leader si differenzia dalle altre imprese per la combinazione originale ed unica di risorse eterogenee frutto delle competenze del management, responsabile dell'attuazione dei processi innovativi in un contesto in continua evoluzione (Rumelt, 1984). L'extraprofitto o rendita dipende anche dalle condizioni esterne di contesto (inefficienza di mercato, asimmetrie informative, difficoltà di accesso alle informazioni ed altro) che concorrono a differenziare i risultati economici delle imprese. Nelson e Wìnter (1982) sono fra i primi a comprendere le mutazioni informatiche nella industria 4.0 correlando l'informatica all'aumentata capacità di accumulo di risorse immateriali fondamentali per la R&S biotech. Le tecnologie abilitanti rappresentano un'altra modalità di sviluppo biotech ed opportunamente utilizzate nelle strategie decisionali contribuiscono a migliorare i risultati di gestione e forniscono altresì gli input per strategie multi-periodale necessarie a sviluppare processi biotech complessi. Questi richiedono di prevedere l'effetto degli investimenti sulle attività di R&S, i mutamenti organizzativi interni, i cambiamenti di scenario e le ricadute sulla crescita (tramite acquisizioni, fusioni), lo sviluppo di strategie di business per nuove aree di mercato (analisi PESTEL).

L'organizzazione "reticolare", che si è largamente diffusa a partire dagli anni '90, ha evidenziato quanto i confini dell'impresa siano diventati labili e influenzati dalla necessità di scambiare risorse complementari in una cerchia di partner collocati all'esterno dell'impresa (outsourcing). A causa dell'elevata complessità e onerosità delle biotecnologie, le imprese tendono a specializzarsi in alcune fasi del processo produttivo esternalizzando le altre fasi non compatibili con la dotazione interna delle risorse. La crescita dell'outsourcing impone l'allargamento del network delle relazioni esterne per accedere ad una quantità maggiore di input innovativi. Gli sviluppi delle teorie reticolari ed in particolare l'analisi delle capacità dinamiche (Teece et al., 1990), suggeriscono che la chiave del successo d'impresa sia una combinazione di diversi fattori: dotazione di risorse, sviluppo anche tramite la rete di processi di apprendimento, coordinamento, riconfigurazione e ricombinazione delle risorse. I processi di apprendimento in rete hanno sviluppato metodi di scambio allargato di informazioni (attraverso lo sviluppo di relazioni complementari) per progettare attività finalizzate alla soluzione di problemi di elevata complessità. Tale processo è locale

e contestuale, dipende dai rispettivi regimi tecnologi, dal settore di appartenenza dell'impresa, dalle caratteristiche e livelli dei sistemi di innovazione locali e nazionali e dalle competenze e conoscenze disponibili. L'apprendimento è quindi un processo multidimensionale continuo e cumulativo come indicato nei modelli a catena (Kline e Rosemberg, 1992) dove le competenze definiscono la gamma dei prodotti che l'impresa può sviluppare ed i processi che può adottare. La conoscenza significa comprensione, elaborazione, assimilazione, memorizzazione e internalizzazione dell'informazione. Essa comprende aspetti codificati e taciti dell'informazione. La conoscenza tacita è fortemente specifica alla singola impresa ed al contesto in cui essa opera e non è facilmente distribuita tra le imprese essendo questa conoscenza fonte di vantaggio competitivo. Dall'organizzazione interna dipendono sia le procedure della ricerca che il processo di apprendimento (conoscenza interna) come nuovo approccio scientifico (sequenziamento DNA e ricombinazione, geni e tecnologia, genoma, configurazione spaziale, diagnostica per immagini, simulazioni in vitro e in silicio). Il vantaggio competitivo si concretizza nel network per soddisfare esigenze di coordinamento dei processi di apprendimento. In particolare, un network viene realizzato quando la conoscenza di base ha le seguenti caratteristiche: elevata appropriazione, forte specializzazione, base della conoscenza complessa multidisciplinare e divisibile.

5.2.1 Il nesso fra struttura condotta e fra condotta e performance

Secondo Bain la struttura del mercato è in grado di influenzare la condotta e la performance essendo la struttura in grado di condizionare i meccanismi di formazione dei prezzi di mercato. Le variabili più comunemente utilizzate per descrivere la struttura sono: i) variabili strutturali intrinseche quali tipologia di prodotti, tecnologie di produzione, costi ed economie di scala, caratteristiche di mercato. Sono influenzate dalle condizioni dell'industria ed usate nei modelli come variabili strumentali; ii) variabili strutturali riferibili al comportamento delle imprese o a provvedimenti legislativi come i limiti imposti dalle leggi antitrust sulla concentrazione dei venditori o degli acquirente, grado di differenziazione del prodotto, barriere d'ingresso; iii) variabili strutturali che si riferiscono alla domanda e all'offerta sono: potere dei fornitori e degli acquirenti; ubicazione e disponibilità di materie prime essenziali, natura delle tecnologie di produzione, vicinanza di centri di ricerca di eccellenza, mercato del lavoro, durata dei brevetti. I fattori caratterizzanti la domanda includono l'elasticità della domanda, la disponibilità di sostituti, la crescita e variabilità della domanda, la segmentazione della domanda.

Le condotte di mercato sono attuate dalle imprese secondo le condizioni di mercato e sono dirette ad influenzare le modalità di fissazione dei prezzi. Per

fare ciò le imprese utilizzeranno strategie collusive o di esclusione, strategie di marketing mix, miglioramento delle caratteristiche dei prodotti e loro adattamento alle richieste dei clienti. I tre modelli di condotte più diffusi sono: la concorrenza perfetta, l'oligopolio, il monopolio. La concorrenza perfetta prevede un numero elevato di partecipanti al mercato (venditori e acquirenti) dal quale possono entrare ed uscire liberamente, dispongono delle informazioni necessarie per realizzare una transazione corretta ed il prezzo che si forma risponde a queste condizioni. L'oligopolio prevede la dominanza di un gruppo ristretto di imprese che, con condotte collusive, possono influire sulla determinazione dei prezzi. Fra gli studiosi dell'oligopolio si citano: Cournot, Bertrand, Skadelberg, Sylos Labini (Breitmoser, 2012). Il monopolio prevede una sola impresa offerente, pertanto, il suo controllo dell'offerta sul mercato è totale.

La performance è il risultato economico conseguito in funzione delle condotte influenzate dalla struttura di mercato. La performance misura, pertanto, l'efficienza del mercato nel distribuire il valore delle attività economiche e si riferisce al risultato o all'equilibrio valutato in termini di efficienza allocativa. Gli indicatori macroeconomici più usati sono: prezzi, occupazione, benessere economico. I tre indici più usati sono il tasso di rendimento, il margine prezzo costo (indice di Lerner citato in precedenza) e la q di Tobin. Il tasso di rendimento è il rapporto tra profitto (reddito netto) ottenuto dalla differenza fra ricavi e costi e capitale investito. Per il margine prezzo costo molto diffuso è l'impiego dell'indice di Lerner: $L = (P - CMA) / P = - 1/e$. Poiché il costo marginale è difficile da rilevare in sua sostituzione si usa il costo medio variabile. La q di Tobin è il rapporto fra valore di mercato del capitale fisso (VMCF) di un'impresa (misurato dal valore delle azioni e del debito) ed il costo di sostituzione del capitale fisso (CSCF) dell'impresa: $q = VMCF/CSCF$. Per $q>1$ le attività delle imprese producono più valore di quanto costi sostituirle e quindi hanno convenienza ad investire. Le imprese con forti vantaggi competitivi (posizionate nel mercato con marchi fortemente conosciuti ed immagine attraente o tecnologie esclusive) hanno q elevati. Robuste barriere all'entrata hanno un'influenza, non solo sulla condotta delle imprese con posizione consolidata nel mercato, ma anche sulla struttura e la performance di mercato. Per Rainelli (1996) con l'aumento di concentrazione, le imprese hanno un maggior potere di controllo sui prezzi e sono incentivate ad adottare comportamenti collusivi. Demsetz (1973) suggerisce che nel modello Struttura-Condotta-Performance (SCP) la correlazione positiva tra concentrazione delle imprese e redditività non rifletta necessariamente la presenza di un monopolio, ma una differente efficienza nell'uso della tecnologia tra le imprese. Gli economisti industriali che utilizzano il modello SCP hanno definito la concentrazione come variabile approssimativa (proxy) del potere di mercato (Waldman & Jensen 2013). La logica sottostante è che la concentrazione offre alle imprese di maggiori

dimensioni, più risorse da destinare alla innovazione dei prodotti/processi richiesti dal consumatore (qualità dei prodotti effetti nutraceutici, minor costo). L'innovazione procura almeno tre vantaggi rilevanti: i) La tecnologia più efficiente [7]consente una diminuzione dei costi a parità di produzione; ii) dal lato della domanda una maggiore preferenza per i prodotti, incide sul valore dell'elasticità; iii) un aumento della quota di mercato che conferisce all'impresa un potere di controllo discrezionale sui prezzi (mark up)[8]. L'ipotesi di Schumpeter, accettata prima degli anni '70, suggerisce che l'innovazione tenda a creare un controllo monopolistico e venga attuata dalla grande impresa. A partire dalla metà degli anni '80, il paradigma SCP compare nella letteratura sull'organizzazione industriale con applicazioni empiriche alla struttura del mercato in relazione alla innovazione (Cohen e Levin, 1989). Si assume che la struttura del mercato (numero di venditori, fatturato e valore aggiunto, grado di differenziazione del prodotto, struttura dei costi, grado di integrazione verticale) sia in grado di condizionare i comportamenti o le strategie delle imprese (prezzo, qualità, ricerca e sviluppo, investimenti, pubblicità), che a loro volta determinano le prestazioni di questi nel mercato (efficienza, profitto, innovazione). Il secondo approccio, definito "New Industrial Organization" (NEIO, "New Empirical Industrial Organization", (Tirole, 1988), è basato sulla teoria dei giochi e su modelli econometrici. Persegue l'obiettivo di creare le basi teoriche del paradigma SCP attingendo ai contributi della "Resource Based View" (RBV) che enfatizza le risorse/abilità/competenze identificate dal know-how tecnico, brevetti, marchi, reputazione dell'azienda, marchio consapevolezza e/o capacità cooperativa dei dirigenti per sviluppare l'innovazione. Tirole si avvale della teoria della formazione dei prezzi per offrire una giustificazione teorica del comportamento delle imprese avvalendosi dei contributi dell'analisi dei costi di transazione, della teoria dei giochi e dell'analisi dei mercati contendibili. L'elemento centrale dell'analisi sono le transazioni che realizzano lo scambio fra gli operatori di mercato i cui costi non sono solo imputabili all'acquisto di risorse per la produzione ma anche ai mercati imperfetti dove si effettuano le transazioni, da parte dei soggetti partecipanti che agiscono in condizioni di razionalità limitata a causa di informazioni asimmetriche o incomplete che favoriscono i giochi opportunistici. Lo sviluppo della NEIO (Nuova economia industriale), si prefigge di indagare sui fattori che determinano la struttura e in che misura la struttura del mercato influenza l'intensità della innovazione e di conseguenza le condotte e i risultati di mercato (Sheldon, 1997).

[7] Per efficienza s'intende la tecnologia che consente una maggiore produttività dei fattori o un minor costo.

[8] Economie di scala, l'indice di Lerner (P-Cma)/P) = 1/ep e il rapporto fra R&S/vendite supportano questa ipotesi. Per la condotta si può ipotizzare che più la struttura è concentrata, maggiore è la probabilità di comparsa di condotte non concorrenziali tipo oligopolio.

Tabella 4.6. Paradigmi della organizzazione industriale

Variabili	*SCP*	*NEIO*	*Dinamica industriale*
Tecnologia	Funzioni di costo	Funzioni di costo + R&S	Paradigma tecnologico & traiettorie di sviluppo
Effetti	Decrescenti	Black Box + nessi di contratti	RBV
Attori	Imprese	Imprese	Rete di Imprese/ Istituzione
Interazioni	Competizione (mercato)	Competizione/ collaborazione	Competizione/ cooperazione
Comportamenti	Costo minimo, DOM	Giochi strategici	Adattamento

5.3 Sviluppo della industria biotech

A partire dal 1970 l'industria biotech ha attraversato diverse fasi di sviluppo caratterizzate dall'affermazione di tecnologie a crescente complessità, complementari e modulari che hanno dato vita a nuovi modelli organizzativi d'impresa e nuove collaborazioni interaziendali influenzate da elementi interni ed esterni di competitività. La complessità tecnologica si evince osservando lo sviluppo delle scienze omiche: dall'impiego dei materiali biologici alla riprogrammazione genetica che in pochi anni è passata da semplici interventi sul DNA nelle tecnologie rDNA alla sostituzione dell'intero genoma degli organismi sintetici ai rapidi processi di sequenziamento alle nuove tecnologie NGS, CRISP HTS. Obiettivi di questi interventi sono la correzione di difetti genetici, la introduzione di nuove funzioni o l'uso di microrganismi (batteri e virus) il cui funzionamento originario viene riprogrammato secondo specifiche applicazioni[9]. La complementarietà tecnologica è stata sviluppata con le tecnologie abilitanti (KET) combinate su piattaforme per realizzare nuovi materiali ed accelerare i processi innovativi nei settori biotech più importanti: rossi, verdi, bianchi. La modularità a sua volta ha permesso di adattare le biotecnologie alla scala degli impianti e di riuscire ad ottimizzare l'impiego delle risorse a processi innovativi in grado di sviluppare business interessanti. Questo ha dato vita alle collaborazioni esterne con i modelli interattivi in rete e network, fra grandi e piccole aziende per ottimizzare l'impiego delle rispettive risorse nella organizzazione delle catene del valore. Lo sviluppo biotech ha aperto la strada a una grande rivoluzione metamorfica dei nuovi modelli economici adattati al continuo sviluppo di innovazioni incrementali con

[9] Nuove scoperte nella schedatura genetica, con l'inclusione di Chips DNA, di terapia somatica del gene e l'imminente prospettiva di ingegneria genetica di ovuli umani, sperma e cellule embrioniche, stanno aprendo la strada ad una omnicomprensiva alterazione della specie umana e alla nascita di una civiltà eugenetica ad impulso commerciale (Rifkin, 2010).

diverse innovazioni radicali che hanno caratterizzato il percorso innovativo a partire dagli anni 70 quando l'industria biotech fondata sulla genetica inizia a crescere. La carenza di dati rappresenta ancora un ostacolo alla verifica delle teorie economiche sui comportamenti d'impresa, sui mutamenti di settore, sulla rilevanza a livello micro e macroeconomico della industria biotech.

A questo proposito si cita il lavoro di Orsenigo e Mac Kenzie; i due autori hanno compiuto una rassegna di lavori economici pubblicati nel settore biotech. Fatti stilizzati contenuti in ricerche statisticamente rilevanti a diversi livelli di osservazione, da quelli micro sui comportamenti d'impresa a quelli di portata economica più ampia indirizzati allo studio del settore o del contributo alla economia nazionale evidenziano costantemente la relazione fra cambiamento biotecnologico e sviluppo d'impresa, mettendo in evidenza la correlazione fra la crescita dell'impresa, il suo impatto sulla struttura del settore, sulle condotte e risultati conseguiti e sulle dinamiche di mercato. Infine, le questioni "macro" vengono rappresentate dai seguenti macro-indicatori: PIL, investimenti, occupazione, bilancia dei pagamenti in un contesto di utilità collettiva delle biotecnologie sulla sanità, sul benessere ambientale, sulla tutela della qualità originaria delle risorse naturali e sul contenimento dell'impatto climatico.

Rispetto al settore manifatturiero, il settore biotech possiede alcune caratteristiche peculiari di cui si tiene conto nelle analisi del paradigma Struttura-Condotta-Performance (SCP) qui adottato per studiare comportamenti paradigmatici della industria biotech. Una prima osservazione concerne l'analogia e la complementarità fra le tecnologie derivate dagli sviluppi dell'rDNA e le tecnologie informatiche che hanno fatto compiere un balzo tecnologico significativo[10]. Lo sviluppo dei meccanismi di programmazione genetica, segnala il passaggio dalla biologia come studio ontologico diretto alla classificazione degli organismi biologici su analogie morfo-funzionali, alle biotecnologie intese come appropriazione di queste conoscenze di base per intervenire sui meccanismi biologici della produzione, del trasferimento e della programmazione genetica per conseguire obiettivi di tipo utilitaristico[11]. La seconda osservazione concerne la tecnologia dell'r-

[10] Il DNA può essere inteso come un costrutto bio-informatico che racchiude le informazioni necessarie per la sintesi proteica richiesta per il funzionamento dell'organismo vivente. Le quattro istruzioni della programmazione biologica sono rappresentate da quattro basi: adenina (A), guanina (G), timina (T) e citosina (C)che si accoppiano in modo complementare per cui A si accoppia con T e G con C. Queste quattro basi sono tenute assieme da legami bio-chimici per mantenere la ordinata sequenza, responsabile della combinazione degli elementi di base (amminoacidi) usati per la codifica delle proteine. Il sequenziamento del genoma umano completato nel 2003 ha rivelato $3{,}2 \times 10^9$ coppie di basi; di queste solo un terzo sono trascritte nell'RNA, e solo il 5% codifica proteine. Pertanto il numero di geni codificanti è stimato in 30 mila unità ovvero circa il 2% dell'intero genoma. La conoscenza del genoma ha aperto la strada allo sviluppo di tecnologie biologiche usate nei settori rosso, verde, bianco, azzurro. Esempio, per la elaborazione di farmaci target: dai circa 500 attuali si prevede una crescita a 3000-10000 nuovi farmaci target da metodi di ricerca biotech.

[11] La biologia (detta anche scienze della vita) fornisce gli strumenti teorici e metodologici per spe-

DNA, la prima ad essere usata nella industria biotech. Essa ha fornito l'evidenza che i sistemi biologici o parti di essi possono funzionare come fattori di produzioni in forma di strutture e supporti programmabili per svolgere funzioni utili. Il recente progresso biotech propone dei consistenti miglioramenti in termini di produttività grazie alla combinazione delle tecnologie, nel mix delle "tecnologie abilitanti" fra cui si citano le nanotecnologie, la bioinformatica i nuovi materiali. Queste "tecnologie abilitanti sono in grado di produrre piattaforme, usate per sviluppare un rilevante numero di nuove applicazioni suscettibili di essere brevettate e commercializzate in diversi mercati. Si configura un'attività d'impresa che si evolve in un contesto molto particolare caratterizzato da un enorme flusso di informazioni pluridisciplinari gestite da un sistema informatico per creare innovazione. Questa modalità di sviluppo ha contribuito ad accentuare la differenziazione fra imprese di medie e piccole dimensioni in genere, specializzate in R&S con dotazione di capitali finanziari in genere modesti ma con risorse di capitale umano di altissima qualità sviluppato in percorsi formativi spesso di lunga durata. Le imprese di grandi dimensioni si sono specializzate nello sviluppo a valle della innovazione utilizzando una estesa rete commerciale che si è affermata sui mercati internazionali con una immagine riconosciuta dai clienti distribuiti in tutto il mondo. Il terzo aspetto è l'insediamento in luoghi geograficamente elettivi, di imprese che interagendo fra loro si scambiano conoscenze, informazioni e servizi hanno goduto dei vantaggi della trasmissione accelerata delle conoscenze incorporate nel progresso tecnico. Il quarto aspetto è la collaborazione in rete che consente di aumentare la quantità di informazioni necessarie a realizzare innovazioni. Le prestazioni delle imprese sono rappresentate da indicatori di redditività. Il nesso fra struttura e condotta si desume dall'ipotesi che la struttura di mercato, sia responsabile della formazione di costi medi non uniformi per le imprese appartenenti a un dato settore produttivo. Le imprese più efficienti realizzano la produzione a costi medi inferiori data la loro abilità di usare in modo più efficiente le innovazioni tecnologiche. A questo si aggiungono i miglioramenti delle collaborazioni in rete ed i processi di integrazione con imprese di maggiori dimensioni che consentono l'acquisizione di economie di scala a loro volta responsabili della creazione di barriere all'entrata. (Porter, 2008).

culare sulla materia vivente attraverso lo studio sistematico la osservazione e la sperimentazione. Il metodo scientifico serve a costruire e organizzare sistematicamente la conoscenza formulando spiegazioni, modelli e previsioni testabili. La scienza è legata alla filosofia in termini di ricerca di conoscenze di base e unificanti che si occupino della natura dei fenomeni osservati. Le biotecnologie applicano le conoscenze teoriche ed i metodi delle scienze della vita per sviluppare applicazioni di interesse economico, ad esempio, per la manipolazione genetica degli organismi programmati a realizzare prodotti industriali di valore. Di fatto il confine fra i due ambiti scientifici si è andato riducendo con la necessità della biologia di sviluppare empiricamente le proprie conoscenze e con la necessità delle biotecnologie di scoprire i fondamenti teorici delle tecnologie usate per ridurre la dispersione di tempo e denaro in esperimenti empirici di grandi dimensioni.

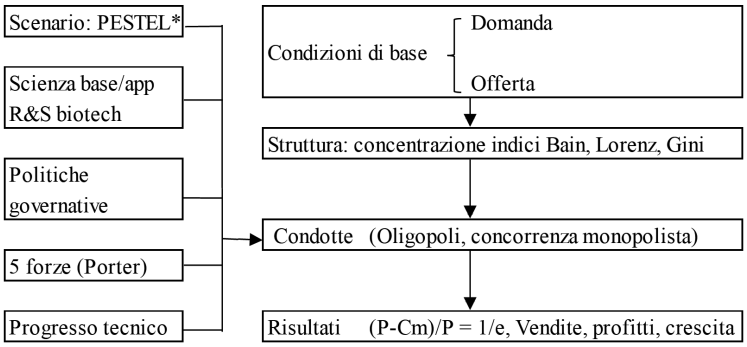


Figura 5.1. Il modello struttura-condotta-performance (SCP) [* = acronimo di scenario politico economico sociale tecnologico ecologico lavorativo]

Emblematico il settore delle sementi OGM: nel 1998, sei ditte (Dow, Dupont, Monsanto in USA e BASF, Bayer e Syngenta) in Europa controllavano oltre l'80 % del mercato dei prodotti vegetali e animali geneticamente modificati, possedevano oltre il 40% dei brevetti OGM negli Stati Uniti. Sheldon (2017) usando come indicatore l'intensità di ricerca, dato dal rapporto tra spesa in R&S e fatturato da vendite, giunge alle seguenti conclusioni: se gli investimenti in R&S sono inefficaci nell'aumentare la disponibilità dei consumatori a pagare per un prodotto innovativo, la resa dell'investimento in R&S è tendenzialmente bassa. In un settore con elevato rapporto tra investimenti in R&S e vendite, la concentrazione dovrebbe aumentare con il miglioramento della qualità dei prodotti, che attrae più consumatori mentre un basso rapporto dovrebbe riflettersi in una struttura di mercato più frammentata quindi meno concentrata. Questo aspetto emerge dall'andamento della industria biotech negli anni '90. I crescenti costi in R&S hanno spinto le imprese biotech maggiori ad aumentare la concentrazione effettuata con operazioni di M&A (Fusioni ed acquisizioni) fra grandi gruppi con acquisizione delle start up dotate di know how e capacità di mettere a punto innovazioni con una velocità superiore alla media. Il crescente numero di produttori agricoli disposti ad acquistare sementi OGM ha determinato una ulteriore crescita della R&S con aumento della concentrazione da parte delle case produttrici di sementi OGM.

5.3.1 Analisi strutturale del settore biotech italiano

La teoria industriale dianzi illustrata fornisce gli strumenti analitici per esaminare le dinamiche dello sviluppo industriale biotech italiano, per approfondire i comportamenti d'impresa nel settore industriale di appartenenza e per elaborare le opportune strategie rispetto ai target di business programmati. L'industria biotech analogamente ad altre industrie di recente sviluppo, inten-

samente vocate alla ricerca ed alla innovazione, è caratterizzata dalla presenza di una fitta rete di relazioni intessute tra imprese che operano in diversi settori complementari. In questa rete operano imprese biotech che si differenziano per obiettivi, per sviluppo di attività complementari e per risultati conseguiti. Le imprese specializzate nella ricerca e sviluppo di servizi forniti attraverso piattaforme, mantengono stretti legami di collaborazione con enti di ricerca: università, CNR, centri di ricerca ministeriali, laboratori (attivi nella UE), aziende chimiche, biotecnologiche e bioinformatiche (Chandler, 2005). Le Istituzioni pubbliche responsabili del finanziamento delle attività libere di R&S hanno cercato di limitare i comportamenti predatori delle imprese più grandi nella cattura di imprese più piccole, in grado di apportare risorse complementari finalizzate alla ricerca ed allo sviluppo tecnologico. Queste aggregazioni in genere comportano una riduzione della quantità di informazioni disponibili con conseguente crescita di asimmetria informativa che determina la perdita di efficienza del mercato e l'alterazione della competizione del settore. Queste tendenze sono bene evidenti nella industria farmaceutica americana dove, nel periodo compreso tra il 1992 e il 2014, il settore ha registrato una crescita del fatturato stimato da 6 a 15 miliardi di dollari. Tali dinamiche di crescita suggeriscono mutamenti di struttura, crescita e concentrazione delle maggiori imprese influenzando così le condotte di mercato focalizzate sui prezzi e sui vantaggi economici. Evidenze di questa tendenza di mercato sarebbero i brevetti realizzati dalle maggiori case farmaceutiche che hanno contribuito al successo di blockbuster o unicorni [12] con vendite miliardarie di farmaci per patologie diffuse come cancro, diabete, processi infiammatori diffusi ed altro.

5.3.2 Struttura del settore e misure di concentrazione

L'analisi della struttura del settore ha lo scopo di mettere in luce (senza pretesa di evidenziare un rapporto di causalità) gli effetti della struttura di mercato sulle condotte e sui risultati ottenuti. La struttura viene rilevata da diverse variabili, le principali sono: numero di imprese presenti nell'industria, dimensioni della produzione, fatturato, valore aggiunto, investimenti, addetti[13].

[12] L'unicorno è una creatura mitologica, proposta come metafora di successo dalla rivista Fortune all'inizio del 2015. Si riferisce a startup che hanno raggiunto una valutazione superiore al miliardo di dollari. Tuttavia gli investimenti e del rischio che comporta una start up indirizzata all'unicorno ha scoraggiato diversi investitori: nell'ultimo trimestre del 2015 i venture capitalist hanno investito 11,3 miliardi di dollari in 960 startup, il 30% in meno rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Il primo trimestre del 2016 ha visto un ulteriore calo del 25%. I In contrapposizione all'unicorno è sorta una nuova metafora, le startup scarafaggio (cockroach startup) caratterizzate da una crescita lenta ma costante, con attenzione all'aspetto finanziario, spese e profitti sotto controllo, in grado di sopravvivere a qualsiasi situazione, come fanno gli scarafaggi.

[13] Il fatturato ed il valore aggiunto sono le grandezze più diffuse nella misura della struttura. Il fatturato è riferito alla capacità produttiva della impresa e al suo sfruttamento. Poiché esiste una relazione

Il paradigma SCP consente di formulare l'ipotesi rafforzata da evidenze empiriche che le imprese con maggiori dimensioni per fatturato, valore aggiunto o numero di addetti, per capacità innovativa dovuta al controllo delle risorse materiali e immateriali possono disporre di un potere relativo di controllo relativamente maggiore sui meccanismi di formazione dei prezzi, e quindi sono in grado di realizzare maggiori profitti rispetto ai competitor e superiori rispetto a quelli che sarebbero mediamente realizzati in condizioni concorrenziali. Sebbene queste teorie siano conosciute da tempo, le ricerche non consentono di stabilire quali siano le dimensioni delle imprese o il livello di concentrazione del settore per esercitare un significativo controllo sulla formazione dei prezzi, né sono comprovati gli effetti di condotte collusive sulla determinazione dei prezzi, né la capacità di controllare il mercato per lungo tempo, salvo nel caso di brevetti su prodotti molto richiesti. È invece possibile preveder in base alla domanda ed ai costi di produzione i livelli di prezzo simulando diverse condizioni di mercato.

5.3.4 Variabili di struttura

Le principali variabili usate per caratterizzare la struttura del settore produttivo sono: produzione, fatturato, investimenti, addetti, costi e barriere all'entrata. Imprese più efficienti in base al rapporto capitale/addetto presentano in genere un fatturato per addetto maggiore, quindi, la concentrazione calcolata sul fatturato è tendenzialmente maggiore della concentrazione calcolata sul numero di addetti. In genere questi indici mostrano evidenti correlazioni[14]. Le misure di concentrazione possono essere assolute o relative; le prime prendono in considerazione un numero limitato di imprese, le seconde considerano l'intero gruppo di imprese che operano nel settore. Un'altra considerazione importante riguarda gli effetti giuridici di norme antitrust imposte per limitare la concentrazione sul controllo di mercato. Si tratta quindi di individuare a priori un mercato rilevante definito come il più piccolo contesto di scambio (valutato sul prodotto, o sull'area geografica) nel cui ambito le imprese possono sviluppare un significativo potere di mercato. Il potere di mercato viene di norma esercitato da un numero limitato d'imprese la cui in-

inversa fra utilizzo della capacità produttiva e costi almeno fino alla dimensione ottimale minima (DOM), alcuni suggeriscono di usare il valore aggiunto risultante dalla differenza tra il valore finale della produzione ed i costi delle materie prime e servizi di capitale e lavoro in conto terzi ed altri servizi acquistati dall'esterno ed usati nella produzione.

[14] L'indice di correlazione di Pearson (anche detto coefficiente di correlazione lineare tra due variabili statistiche esprime un'eventuale correlazione linearità tra esse. Indicate con x e y le due variabili, l'indice è dato dal rapporto fra la covarianza fra x e y diviso per il prodotto fra la deviazione standard (x) e deviazione standard perciò la formula è r(x,y) = cov (x,y)/dev st(x)* dev st(y) Ha un valore compreso nel range compreso tra +1 e -1 dove +1 corrisponde alla perfetta correlazione lineare positiva,-1 corrisponde alla perfetta correlazione lineare negativa e 0 è assenza di correlazione.

tesa si esercita con strategie collusive che possono incidere in modo rilevante sulla formazione dei prezzi[15]. Un modo per evidenziare il controllo del mercato è attraverso il margine prezzo-costo: se questo margine è nullo non esiste evidenza di potere di mercato. Di frequente il margine prezzo-costo unitario varia col numero di imprese concorrenti, con l'entità delle barriere all'entrata e con gli investimenti promozionali.

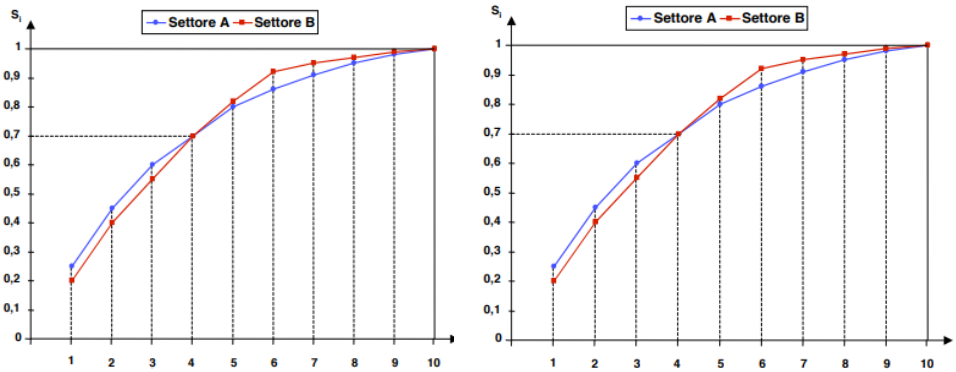
5.4 Misure empiriche di concentrazione e margine prezzo-costo

Le misure di concentrazione si distinguono in parziali perché tengono conto di un limitato numero di azienda e totali in quanto considerano la totalità delle aziende. Sono entrambe diffuse nella valutazione degli effetti della struttura sulla performance di mercato.

5.4.1 Misure parziali di concentrazione del settore

Fra le misure parziali si segnala l'indice di concentrazione di Bain. Definita si= (x_i/x) la quota % di mercato controllata dalla impresa i sull'intera industria x, il più semplice indice di concentrazione proposto da Bain misura le quote di mercato espresse dal fatturato controllate dalle prime 4, 8 o 20 imprese (C4, C8, C20). La numerosità dei gruppi di imprese è una dimensione arbitraria basata sul presunto potere di mercato di cui possono disporre gruppi ristretti di imprese che concordano fra di loro condotte collusive. È suffragata da evidenze, le collusioni fra le imprese maggiori per esercitare condotte oligopoliste. La critica mossa a questi indicatori è l'arbitrarietà di scelta del numero di imprese in quanto non esiste alcun elemento teorico che suggerisca una correlazione rigorosa fra concentrazione e potere di mercato. Tuttavia questo indice è stato molto usato in lavori empirici per la semplicità di calcolo e perché in grado di fornire semplici evidenze empiriche sulla condotta delle imprese. La seconda obiezione è che questi gruppi d'imprese segnalano soltanto punti discreti della curva di concentrazione che quindi rimane uno strumento statisticamente debole nel segnalare le condizioni di mercato.

[15] Bain (1952), afferma, che oltre alla concentrazione è opportuno misurare il grado di sostituibilità tra prodotti in termini di elasticità incrociata della domanda, ed = dYY/dPx*Px/YY per evidenziare l'effetto di reazione indotto dalla variazione del prezzo di un prodotto sulla quantità venduta di un altro, anticipando così l'ipotesi congetturale che verrà elaborata più tardi. Una relazione empirica che lega le imprese al mercato è la seguente: il numero delle imprese cresce in modo meno che proporzionale rispetto alle dimensioni del mercato. Affinché il numero delle imprese cresca di un certo ammontare, il mercato (domanda) deve crescere di quasi il doppio.



C4 – Il settore A è più concentrato C8 – Il settore B è più concentrato

Figura 5.2. Due diversi livelli di concentrazione in base al fatturato usando il C4 e il C8 di Bain

Una diffusa misura di concentrazione totale perché riferita a tutte le imprese del settore è l'indice di Herfindahl-Hirschman (HHI). È misurato dalla somma dei quadrati delle quote di mercato date da si = $(x_i/x)^2$ riportato nella formula seguente:

(5.1) $$HHI = S_i = 1...n\ (x_i/x)^2 = S_i = 1...n.s_i^2;$$

dove per x_i s'intende la quota di mercato (solitamente il fatturato della impresa i per i = 1,..,n) rispetto al valore totale dell'industria dato da $x = Sx_i$ della industria. L'indice comprende tutte le imprese del settore, quindi, rimuove la critica mossa all'indice di Bain. La quota si essendo elevata al quadrato esalta il peso delle imprese maggiori alla determinazione del valore dell'indice. Da questo indice si ricava anche la varianza data da: $s^2 = 1/n\ S\ i=1...n\ (x_i^2 - x_m^2)$ che misura la dispersione quadratica attorno il valore medio della variabile in esame. Infine il coefficiente di variazione CV possiede il pregio di essere un numero adimensionale, indipendente dalla grandezza della media dato dalla formula: $c^2 = S_i = 1...n\ (x_i^2/x_m^2 - 1)$ da cui si ottiene: $HHI = (c^2+1)/n$. Ciò dimostra che l'indice di disuguaglianza dipende dalle quote di mercato c^2 e dal numero di imprese. Il campo di variazione dell'indice è compreso fra 1 ($c^2 = 0$, n=1) per la condizione di monopolio e un valore minimo pari a 1/n che diminuisce con l'aumento del numero di imprese segnalando una maggiore concorrenza.

Tabella 5.1. Indici di concentrazione di Bain ed Herfindahl

Imprese	*Fatturato %*	*Fatturato cumulato*	*HH*	*HH*
1	35	35	1225	1225
2	25	60	625	625
3	18	78	324	324
4	9	87	81	81
5	6	93	36	36
6	4	97	16	16
7	2	99	4	4
8	1	100	1	1

Gruppi	*Bain*	*HH*
Prime 4	87	98
Prime 8	100	100

Misura del potere di mercato. L'indice di Lerner o margine % del prezzo-costo, (p — cma)/p è' un indicatore misura della performance e rappresenta la differenza tra il prezzo (p) ed il costo marginale (cma)[16]; questo margine % indica la capacità dell'impresa di imporre un prezzo superiore al cma assumendo l'equivalenza: cma = CMEmin che rappresenta il limite di sopravvivenza economica dell'impresa. Si dimostra che questa misura è correlabile alla elasticità della domanda per cui la formula diventa:

(5.2) $$(p - cma)/p = -1/e$$

Sviluppo empirico. Data la difficoltà pratica di calcolare il costo marginale si usa in sostituzione il costo medio variabile per cui il margine è dato dal prezzo – costo medio variabile minimo. Il calcolo procede come segue: al numeratore si calcola la differenza tra ricavi da vendite e sommatoria del costo del lavoro e delle materie prime, al denominatore si pongono i ricavi da vendite. Collins e Preston (1969) hanno svolto un'analisi empirica generalizzata basata sulla formula di Lerner in base ai dati del censimento ed altre variabili che emulano la struttura industriale, quali il rapporto di concentrazione C4 di Bain ed il rapporto capitale-prodotto facilmente rilevabili. È stata quindi stimata una retta di regressione col metodo OLS sui dati del 1958 (Domowitz et al.,1986) ottenendo i seguenti risultati:

(5.3) $$p - cmev/p = 0{,}16\ (0{,}01) + 0.10C4\ (0.02) + 0{,}08\ p^*K/p^*q\ (0.02)$$

in cui (p — cmevar)/p è il margine prezzo-costo medio variabile, C4 è il rapporto di concentrazione delle prime quattro imprese e p*K /(p*q) è il rapporto

[16] Data la difficoltà di rilevare il costo marginale si usa in sostituzione il costo medio variabile.

tra il valore (contabile) del capitale e il valore del prodotto. Le cifre tra parentesi riportano per ogni parametro stimato, il valore degli errori standard, che sono una misura della precisione con la quale sono stati stimati i coefficienti. Il fattore p*K /(p*q) è necessario perché si usa il margine prezzo al netto del costo medio variabile. La sensibilità del prezzo ad aumenti della concentrazione può essere derivata da questa equazione, secondo la quale, se il valore del capitale rispetto al prodotto p*K /(p*q) è pari al 40% (valore medio di tutte le industrie), il rapporto di concentrazione delle prime quattro industrie (C4) è del 50%, e se le variabili sono nulle, il margine prezzo-costo medio variabile previsto è il seguente:

(5.4) $p - cmev /p = 0.16 + (0.10 X 0.5) + (0.08 X 0.4) = 0.24$ da cui $0,76\ p = cmev$

Ciò comporta che il prezzo sia superiore del 30% sul cmev. (Carlton e Perloff, 1997, p 286)

Una rielaborazione della formula per l'industria assume la media dei margini prezzo – costo delle imprese pesati sulle rispettive quote di mercato:

(5.5) $$S_i = 1...n\ s_i\ (p - m)/p = -\ S_i = 1..n\ s_i/e \approx HHI/e$$

Ne deriva che l'indice di Herfindahl diviso per il valore assoluto della elasticità della domanda di mercato corrisponde alla media ponderata dei margini prezzo-costo delle imprese.

5.5 Misure relative di concentrazione

La curva di Lorenz e l'indice di Gini sono comuni misure relative di dispersione, calcolate sul totale delle imprese del settore. Adottando il fatturato come indicatore di disuguaglianza, e assumendo pari a 100 il fatturato totale della industria, ogni impresa controlla una quota % di fatturato dell'industria. La curva di Lorenz rappresenta graficamente la distribuzione del fatturato delle n imprese del settore; viene disegnata riportando sulle ascisse la % cumulata delle imprese e sulle ordinate la % cumulata del fatturato di ogni impresa. Mentre la % numerica di ogni impresa è un valore costante, pari a n/100, la % di fatturato pari a xi /xtot è variabile. Si calcola la %cumulata del fatturato partendo dal valore % più basso e si procede sommando al valore di fatturato xi, il valore precedente xi-1 fino a raggiungere il valore cumulato 100%. Una seconda funzione riportata sul grafico è la retta di equi-distribuzione che segnala per ogni punto la corrispondenza esatta fra % di imprese e % di fatturato. La curva di Lorenz è tipicamente convessa rispetto l'origine e si avvicina alla retta di equi-distribuzione con la diminuzione del livello di concentrazione dell'industria. L'indice di Gini misura il rapporto fra l'area racchiusa dalla curva di Lorenz e la retta di equi-distribuzione

rispetto l'area totale di equi-distribuzione e questo valore oscilla fra i limiti: $0 \leq Ig \leq 1$. Il valore 0 segnala la condizione di monopolio in cui una sola impresa controlla l'intero mercato; il valore 1 segnala una situazione di perfetta concorrenza con equi-distribuzione delle imprese e del relativo fatturato.

5.5.1. Aspetti metodologici della stima

Il legame teorico tra l'indice di Lerner (L) e la quota di mercato (s_i) definisce il potere di mercato misurato dalla concentrazione del mercato:

(5.6) $$L = P(q) - MC(q_i) / P(q) = s_i / \varepsilon (1 + \lambda i) \text{ per } i = 1..n$$

dove (s_i) indica la quota di mercato, (ε) è l'elasticità della domanda rispetto al prezzo, (a_i) è la variazione congetturale definita dalla relazione: $d_i = dq_j / dq_i$. (j è l'impresa concorrente ed i è l'impresa già insediata). Poiché (s_i) è direttamente correlato all'indice di Lerner, una diffusa misura della concentrazione è l'indice di Herfindal-Hirschman (HH) desunto dalla sommatoria delle quote di mercato (Ssi) delle n imprese che rappresentano la struttura del settore industriale in esame. L'indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) direttamente correlato all'indice di Lerner è il seguente:

(5.7) $$HHI = S_i = 1..n\ s_i^{\,2}; \text{ per } i = 1..n$$

(5.8) $$L = S_i = 1..n\ s_i * Li = S_i = 1..n\ s_i * (1 + \lambda i) / \varepsilon$$

Assumendo per tutte le imprese, la condizione $\lambda_i = \lambda$, si può rappresentare la formula di Lerner:

(5.9) $$L = (1 + \lambda)^* HHI / \varepsilon$$

Le altre variabili indipendenti sono: 1) barriere all'entrata possono essere di natura strutturale o strategica. Le barriere strutturali sono determinate in modo esogeno e comprendono economie di scala (MES) e differenziazione di prodotto; 2) barriere strategiche derivano da azioni che scoraggiano l'ingresso (ad esempio, il prezzo limite) o costringono le imprese rivali ad uscire dalla industria (prezzi predatori). La letteratura empirica del paradigma SCP si è concentrata principalmente sulle barriere strutturali di ingresso quantificabili fra cui si menziona la dimensione minima efficiente (DOM). Questa è una barriera all'ingresso, quantificata dal costo minimo raggiunto al livello di produzione ottimale. Collins and Preston (1969) usano come misura di performance, il margine prezzo-costo (PCM):

(5.10) PCM = value added – payroll/ value of shipments.

Da cui viene ricavato Il modello econometrico basato sul margine prezzo-costo qui riportato

(5.11) $$PCM = \beta_0 + \beta_1 CR_4 + \beta_2 GEO + \beta_3 COR + \varepsilon$$

dove: CR4 misura il rapporto di concentrazione delle prime quattro imprese; GEO misura la dispersione geografica che deriva dalla somma delle differenze assolute tra la percentuale di valore delle vendite contabilizzate sugli stabilimenti presenti in ciascuna regione rispetto alla percentuale di popolazione presente in quella regione; COR è il valore contabile lordo dello stock azionario diviso per il valore totale delle vendite.

5.6 Indagine empirica: considerazioni generali

Il contributo empirico all'analisi del settore biotech italiano è basato sui dati riportati nella indagine annuale dell'Assobiotec "BiolnItaly, Rapporto annuale sulle biotecnologie". Tale rapporto viene curato dall'Assobiotech con la collaborazione di Ernst & Young, Farmindustria, il Servizio Industria e Associazioni Imprenditoriali della Direzione Committenza di ENEA. (Nosella et al, 2005). I dati sono stati raccolti secondo la definizione di "pure biotech firm" di Ernst & Young, coeditore del rapporto, intesa come impresa che utilizza almeno una tecnica di tipo biotecnologico per produrre beni o servizi (a beneficio della salute dell'uomo, degli animali, dei vegetali e dell'ambiente), per la produzione industriale, per la conservazione delle risorse rinnovabili e per la R&S biotech. Questa metodologia, uniformata ai criteri internazionali di rilevamento dati della industria biotech, ha il pregio di consentire utili confronti di performance industriali di queste imprese. Coniugando la definizione delle imprese "pure biotech" di Ernst & Young con la definizione dell'OCSE, le imprese che operano nel settore delle biotecnologie sono suddivise in 2 categorie principali: i) le pure biotech (DBF), imprese definite specializzate che utilizzano almeno il 75% di biotecnologie nella realizzazione di prodotti/processi biotech; ii) imprese che nello svolgimento delle loro attività produttive utilizzano almeno una biotecnologia (per approfondimenti vedi cap. 2). Le fonti principali di reperimento dei dati sono il questionario inviato da Assobiotec alle imprese del settore, i dati di bilancio disponibili, i siti internet e il database internazionale di Ernst & Young rilevano le imprese attive nel settore biotech secondo un proprio criterio di classificazione. Tali informazioni sono utili per: i) analisi settoriali (red, green, white, ed il gruppo GPTANB che comprende le imprese che operano nella genomica proteomica e tecnologie abilitanti, nano-biotecnologie); ii) ori-

gine dell'impresa (start-up, spin-off, gruppi derivati da operazioni di fusioni o acquisizioni, partnership ed altro; iii) localizzazione dell'impresa (regione, sede data da parchi scientifici, incubatori ed altro); iv) collaborazioni esterne con altre imprese per forniture, outsourcing, reti, network; vi analisi multinazionale e regionale; vi) forme di finanziamento dell'impresa (VC, IPO, grants, finanziamenti bancari ed altro, brevetti, ricerca e commercio internazionale). Il dato relativo la dimensione del campione di imprese biotech varia di anno in anno, è ottenuto dalle risposte ai questionari da parte delle imprese, il cui elenco è riportato nell'appendice di ogni rapporto annuale[17]. Le imprese rilevate sono segmentate rispetto al settore di applicazione, nelle seguenti categorie:

1) imprese operanti nel red biotech segmentate rispetto a:
   - prodotti terapeutici, sviluppo di farmaci, altri approcci terapeutici, come le terapie su geni o cellule;
   - tecnologie e servizi indirizzate alla "scoperta di farmaci", sintesi, ottimizzazione e caratterizzazione dei farmaci candidati, sviluppo di saggi e attività di screening e validazione sui farmaci;
   - terapie a rilascio programmato di farmaci, tecnologie per veicolare i farmaci ad un sito specifico mediante ottimizzazione dell'assorbimento e distribuzione del farmaco (materiali avanzati, liposomi, anticorpi, terapia cellulare, ed altro);
   - Ingegneria tissutale (altrimenti detta medicina rigenerativa); sostituti biologici per la ricostruzione, il ricambio di tessuti o funzioni organiche, ottenuti attraverso l'uso di cellule staminali o di altre terapie cellulari, nuovi biomateriali e fattori di crescita; v) diagnostica molecolare: test e metodi basati sul DNA/RNA per la diagnosi, prognosi e predisposizione ad una malattia, per l'analisi di meccanismi patogeni e per test di paternità (non sono considerati i classici approcci immuno-diagnostici).

   Per quanto concerne il settore red biotech, dedicato alla salute umana, c'è una ulteriore suddivisione in quattro categorie: i) pure biotech; ii) imprese farmaceutiche italiane; iii) imprese multinazionali (farmaceutiche e non) con sede in Italia; iv) altre tipologie d'impresa. Sono imprese industriali che non rientrano nei gruppi precedenti come, ad esempio, società consortili miste di varia natura, CRO (Contract Research Organization), altre imprese con ruolo marginale nel biotech.
2) Biotecnologie industriali (white biotech): uso di moderni metodi biotecnologici per la produzione e lavorazione di prodotti chimici, materiali e carburanti, incluse le tecnologie di bio-remediation" dedicate alla bonifica ambientale.

[17] Un'altra preziosa fonte d'informazione è il rapporto "La rilevanza della filiera Life Science in Lombardia: benchmarking tra regioni italiane" pubblicato da Assolombarda ed europee.

3) Biotecnologie agro-alimentari (green biotech): uso di moderni metodi biotecnologici per la produzione di piante e/o colture vegetali, produzione di farmaci in piante, test per la rilevazione di ingredienti/contaminanti nei prodotti alimentari ed uso di moderni metodi biotecnologici per la produzione di piante e/o colture vegetali per applicazioni nel settore alimentare, chimico, produttivo, pharming molecolare (produzione di farmaci in piante), test per la rilevazione di ingredienti/contaminanti nei prodotti alimentari.
4) Genomica, proteomica e tecnologie abilitanti (GPTA): tutte le attività genomiche (analisi della struttura e funzioni dei geni) e proteomiche (analisi di espressione, struttura, modificazioni post-traduzionali, interazione e funzione di proteine); tecnologie bioinformatiche, biochips e altri strumenti collegati alle biotecnologie; produzioni biofarmaceutiche ed altro. L'area delle nano-biotecnologie, data la sua trasversalità e rilevanza in termini di potenziale di sviluppo, viene analizzata separatamente. Sono state, pertanto, individuate le imprese che operano nel settore delle nano-biotecnologie in modo dedicato (definizione "core nanobio") o che hanno almeno un'area di ricerca in quest'area (definizione "anche nanobio"). Genomica Proteomica e Tecnologie Abilitanti (GPTA) sono aziende che utilizzano moderni metodi biotecnologici nell'ambito delle discipline «omiche» (genomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica ad altro); tecnologie bioinformatiche, systems biology, biochip, biosensori; ricerca di base. L'omogeneità rispetto alla metodologia adottata da Ernst&Young Global permette di garantire coerenza e consistenza dei dati per le analisi di benchmarking internazionale relativamente alle imprese pure biotech. Il rapporto BioinItaly rileva un campione di imprese che rappresentano approssimativamente la metà delle imprese che operano nel settore. Per lo più si tratta di piccole e microimprese che collaborano con GGB multinazionali. Per comprendere meglio la natura dei cambiamenti del settore determinati dai grandi progressi in R&S, nella messa a punto di nuove tecnologie e nella apertura di nuovi mercati, è opportuno fare qualche osservazione sulla dinamica del settore manifatturiero in generale a cui appartiene il biotech. L'intelligenza artificiale, l'automazione dei processi, la robotizzazione, la diffusione di tecniche derivate dall'ICT per l'analisi dati permettono di incorporare nel capitale intelligenza e capacità ulteriori di apprendimento per lo sviluppo di nuove tecnologie e competenze nell'affrontare problemi complessi che comporta l'adattamento tecnologico alla ricerca. La forza e la rapidità di tale cambiamento derivano dal fatto che una molteplicità di tecnologie, anche molto diverse fra loro, stanno giungendo a maturazione simultaneamente e sono in grado di sviluppare importanti complementarità e sinergie che aumentano in modo esponenziale l'impatto sul sistema industriale ed economico. Ne sono un'espressione le tecnologie abilitanti che abbinano le innovazioni biotech con i nuovi materiali, le tec-

nologie informatiche, la intelligenza artificiale, le simulazioni su larga scala di nuovi prodotti e molecole, algoritmi per la soluzione di problemi gestionali, analisi del rischio in contesti sempre più multinazionali e complessi. Nel triennio 2014-2016 il 48,7 per cento delle imprese italiane classificate nella industria e servizi di mercato con almeno 10 addetti ha svolto attività definite "innovative". Di queste il 30,3 per cento sono "Innovazioni radicali"; quasi il 25 per cento sono "Innovazioni di prodotto" (ma non di processo), il 18,5 per cento sono "Innovazioni di processo" (ma non di prodotto), circa il 22 per cento sono "Innovazioni incrementali" (rivolte prevalentemente alla organizzazione d'impresa ed alle strategie di marketing) e il 4,9 per cento sono "Potenziali innovazioni" vale adire attività innovative che non si sono tradotte in innovazioni. Gli innovatori sono in aumento rispetto alle rilevazioni del periodo 2012-2014. La Network analysis mostra come il sistema produttivo biotech italiano abbia espresso un potenziale innovativo (catch up) di prodotto superiore a quello di processo. Dei dodici settori centrali nel sistema di scambi intersettoriali, otto evidenziano una elevata propensione all'innovazione di prodotto e cinque all'innovazione di processo nei diversi comparti manifatturieri. Il livello di digitalizzazione è correlato soprattutto all'innovazione di prodotto. Tra i comparti si evidenziano forte legame sinergici fra innovazione R&S, tecnologica, digitalizzazione, elettronica, telecomunicazioni, stampa 3D, bioinformatica, che hanno implementato sistemi di scambi a trasmissione "diffusa" (che favoriscono trasferimenti di innovazione e ICT estesi e veloci) o "gerarchica" (estesi ma lenti). Macchinari, farmaceutica e informatica appartengono a sistemi a trasmissione "selettiva" (cioè non estesa ma veloce) o "debole" (non estesa e lenta). Esisterebbe, poi, una forte complementarità, ai fini dell'attività innovativa, fra presenza di lavoratori altamente qualificati e le spese in R&S. I settori nei quali le imprese innovative sono relativamente più numerose sono quelli dell'elettronica (oltre il 90 per cento di innovatori), della chimica e della farmaceutica, delle biotecnologie in genere (circa 75 per cento in entrambi i casi. Questo scenario evolutivo offre alle imprese opportunità di sviluppo nell'accesso a nuovi mercati, a nuovi prodotti, metodi di preparazione dei campioni con nuove procedure di laboratorio. Infine emergono nuovi modelli di business, derivati da tecnologie di piattaforma per la innovazione dei prodotti (farmaci, prodotti biochimici ed altro coniugando il mondo dei viventi con le applicazioni tecnologiche). Lo sviluppo del concetto di gemello digitale associato alla disponibilità di potenti modelli di simulazione fanno sì che, per esempio, le riparazioni e le manutenzioni possano essere eseguite da personale meno specializzato ma con maggiori competenze per intervenire sulla manutenzione di macchine complesse. Le tecnologie considerate sembrano, dunque, agire nella direzione di un accorciamento delle catene del valore associato alla minore ne-

cessità di sfruttare i benefici della specializzazione. Al contrario, altre tecnologie 4.0, in particolare l'IoT (Internet of thing) e la stessa intelligenza artificiale, hanno facilitato la introduzione di modelli organizzativi tipo supply chain e dunque abilitano catene più lunghe a maggiore specializzazione. Lo sviluppo dimostra come un sistema economico riesca ad avviare un processo di crescente articolazione della propria struttura produttiva a partire da un nucleo iniziale. Questa articolazione necessita dell'accumulazione di conoscenze complementari che consentono il consolidarsi della competitività endogena. Quanto più estesa è la gamma di offerta tanto maggiori sono le potenzialità di sviluppo. Una implicazione di questo principio è che, in generale, a un maggiore grado di diversificazione dovrebbe corrispondere anche un maggiore livello di sviluppo. La correlazione tra concentrazione (Gini) e livello del PIL pro-capite nelle economie emergenti ne sono una conferma. Una ulteriore fase di sviluppo della rivoluzione digitale è la diffusione di sensori a basso costo, di piccole dimensioni e con consumi ridotti che rilevano lo stato dei propri componenti ed abilitano (human interface robot detti Cobot), la connessione tra cose (l'Internet of Things, IoT, le interazioni macchine e persone, connessi via Internet sono in grado di fornire in tempo reale gli strumenti per elaborare masse enormi di dati con indicazioni su come ottimizzare un esperimento, quali risorse risparmiare, come attuare decisioni ottimizzanti. Tali dati, anche grazie alla graduale diffusione delle applicazioni di intelligenza artificiale, generano informazioni utili ad ottimizzare decisioni altamente complesse come la ricerca dei lead nelle prime fasi di sviluppo dei farmaci. Si supera così la fase di un'intelligenza artificiale basata su un insieme di algoritmi che incorporano decisioni programmabili per entrare nella nuova fase in cui le competenze delle macchine si evolvono e diventano specifiche rispetto al tipo di compito da svolgere e al tipo di interazione realizzata con l'ambiente circostante. Baldwin (2013) discutendo dell'impatto delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT) sulle strutture delle catene del valore suggerisce due effetti sulla divisione ottimale del lavoro. Alcune tecnologie sono dedicate a facilitare il coordinamento e la comunicazione tra i diversi anelli della catena del valore e pertanto rendono possibile un'ulteriore parcellizzazione delle fasi produttive per ogni tipologia di occupazione e avanzamento della specializzazione ad ogni stadio di lavorazione, ossia generano una maggiore articolazione della catena del valore. Si tratta di tecnologie che facilitano la trasmissione di idee, istruzioni e informazioni non codificate tese a ridurre i costi e i rischi della specializzazione produttiva. Altre tecnologie ICT rendono più facile per un singolo lavoratore differenziare le sue mansioni tramite la computerizzazione delle mansioni incorporate direttamente nelle tecnologie di processo, attraverso robot, computer-aided manufacturing, (vedasi l'HTS e il NGS). Que-

sto cambiamento della organizzazione del lavoro consente ad un ricercatore di svolgere solo mansioni di controllo che prima richiedevano gruppi di scienziati specializzati nelle diverse attività svolte manualmente in laboratorio. Queste tecnologie aumentano i benefici della specializzazione e quindi tendono ad accorciare le catene del valore. L'industria farmaceutica, la più importante del settore biotech, ha continuato a svilupparsi anche nella fase più recente ad un tasso annuo di crescita sostenuto al di sopra della media manifatturiera (3,9% nel 2007-2016 contro il 2,9% del manifatturiero), poco condizionata dagli eventi economici congiunturali (-1,4 il differenziale di crescita in punti percentuali rispetto alla media storica del settore, pari al 5,3%, calcolata dal 1980 al 2017). Rimane a tutt'oggi ancora molto concentrata nei paesi avanzati e gli Stati Uniti restano di gran lunga il primo produttore mondiale con una quota di valore aggiunto mondiale pari al 19%, che, sommata all'insieme di quelle dei paesi dell'Eurozona (24%) e del Giappone, arriva al 51%.

5.7 Indagine empirica del settore biotech

Dai dati del campione rilevato dall'Assobiotech, il settore delle scienze della vita In Italia ha realizzato nel 2016 un valore della produzione di oltre 207 miliardi di euro, ha prodotto un valore aggiunto di € 95,5 miliardi di € ed ha occupato oltre 1,7 milioni di addetti. Considerando sia l'apporto diretto sia l'indotto, il contributo al valore aggiunto del settore biotech in Italia si aggira sul 10,0% del PIL[18]. Complessivamente, l'industria manifatturiera italiana nel 2018 è risultata essere composta da 4,2 milioni di imprese, con 15,7 milioni di addetti. Rispetto ai principali paesi europei, emerge una struttura dicotomica caratterizzata da un numero rilevante di microimprese (meno di 10 addetti) e da una presenza, relativamente ridotta, di unità di grandi dimensioni (250 addetti e oltre). Le microimprese realizzano poco meno del 30 % del valore aggiunto complessivo, una quota solo di poco inferiore a quella delle grandi imprese che assorbono quasi la metà degli addetti totali del sistema produttivo. Di conseguenza la dimensione media della impresa manifatturiera italiana, la maggior parte delle quali a conduzione familiare, si conferma particolarmente contenuta con 3,7 addetti per impresa. Il quadro strutturale biotech delineato dall'inchiesta a fine 2018 in sostanza conferma le osservazioni riportate nei rapporti Istat e Confindustria. Le ultime osservazioni sono riferite ai dati riportati nell'Annuario 2019 (dati riferiti alla fine del 2018) mentre le proiezioni al 2023 sono realizzate usando il CAGR[19] calcolato sulla serie storica 2009- 2018. In Tab. 5.2 viene presentata una

[18] L'analisi è stata svolta utilizzando i dati riportati nell'annuario BioinItaly pubblicato da Assobiotech.
[19] Il CAGR è il tasso annuo di rendimento composto costante di una progressione geometrica la cui formula è la seguente: $Vn = V^{\circ} *(1 + r)^{n}$; dove Vn è il valore all'anno finale n, V° è il valore all'anno

sintesi dei dati e delle proiezioni per i tre settori e per il totale delle imprese attive nel biotech italiano. In sintesi il settore biotech rispetto al periodo 2014-17 ha fatto registrare un incremento del fatturato pari a 1,5 miliardi (+ 16% contro +7% del manifatturiero) gli investimenti in R&S sono aumentati del 17%. Lo sviluppo si è accelerato non solo nel farmaceutico (ci sono enormi aspettative sul business del Coronavirus e vaccini polivalenti) ma anche nei settori della chimica verde (biomasse, bioplastiche, biocombustibili, riciclo) nutraceutica e diagnostica alimentare.

Tabella 5.2. Dinamiche di crescita del settore biotech italiano calcolate nel periodo 09-17 e proiezioni al 2023. Fonte: proiezioni su dati del rapporto BioinItaly-Assobiotech

Dati	*Tot. imprese numero*	*Fatturato* tot. imprese*	*Invest. R&S** tot. imprese*	*Invest. R&S*** imp. biotech*	*Addetti tot. imprese*	*Addetti R&S tot. imprese*
Totale imprese attive nel settore biotech						
2018-tot	641,00	11572,41	2056,73	723,00	12950,00	4317,00
CAGR 10-17	5,80	8,38	6,80	5,89	8,49	7,51
proiez. 2023	849,68	17301,44	2858,21	962,62	19464,15	6199,07
Totale imprese attive nel settore red biotech						
2018-rosso	320,50	8563,59	1820,21	n.a	9023,78	2860,00
CAGR 10-18	5,16	8,07	6,68	n.a	8,15	6,74
proiez. 2023	412,14	12623,00	2515,18	n.a	13350,56	3963,29
Totale imprese attive nel settore white biotech						
2018-bianco	185,89	1967,31	164,54	n.a	n.a	n.a
CAGR 10-17	4,79	7,04	4,76	n.a	n.a	n.a
proiez. 2023	234,92	2764,88	207,61	n.a	n.a	n.a
Totale imprese attive nel settore green biotech						
2018-verde	57,69	925,79	39,08	n.a		
CAGR 10-17	3,56	6,30	3,17	n.a	n.a	0,03
proiez. 2023	68,73	1256,70	45,68	0,00	n.a	0,00

Nel 2018, ultimo anno disponibile di dati, sono state rilevate 641 imprese biotech attive in Italia, con un aumento del 12,26% rispetto l'anno precedente. Queste imprese operano prevalentemente nel comparto Medico Farmaceutico, (circa il 50%), un altro 29% opera nel comparto White e un 9% opera nell'Agroa-

iniziale ed r è il CAGR ricavato da $Vn/V° = (1 + r)^n$. Utilizzando la notazione logaritmica si ottiene: $\ln(Vn) - \ln(V°) = n*\ln(1 + r)$ quindi $\ln(Vn) - \ln(V°)/n = \ln(1 + r)$. Questa formula viene spesso utilizzato per descrivere operazioni finanziarie come la crescita a tasso composto di un capitale iniziale pari a C°. Questo tasso prevede che il valore del rendimento annuo di un capitale si aggiunga al capitale. In macroeconomia viene usato per valutare la crescita di variabili come il PIL, il fatturato, il Valore Aggiunto, gli investimenti o l'occupazione.

limentare. Non si hanno informazioni sulle imprese impegnate nelle attività di ricerca Genomica, Proteomica e Tecnologie abilitanti. La bio-economia in Italia occupa 2 milioni di lavoratori e realizza una produzione di 328 miliardi di euro. Il peso sul totale delle attività economiche è in crescita (+8,8% della produzione nel 2008 e +10,1% nel 2017). Le imprese hanno realizzato complessivamente un fatturato superiore a 11,5 miliardi di euro così ripartito: comparto red 75%; comparto white 17% e comparto green l'8%. Il fatturato generato da attività biotech è aumentato a ritmi sostenuti, con un tasso di crescita medio dell'8,38% superiore a quello rilevato nel settore manifatturiero (7%). Sono aumentati gli investimenti in R&S biotech (+6,8% CAGR) ed il numero degli addetti presso le imprese a capitale italiano specializzate in R&S di biotecnologie (+8,49%). Mentre le imprese a capitale estero hanno realizzato la maggior parte del proprio fatturato nell'area della salute, tra le imprese a capitale italiano è il comparto dedicato a industria e ambiente che contribuisce in modo sostanziale alla realizzazione del fatturato biotech totale. Quasi il 90% del fatturato si concentra in quattro regioni: Lombardia, Lazio, Toscana ed Emilia che si qualificano come cluster regionali maggiormente specializzati in Italia. Il comparto GPTA (Genomica, Proteomica e Tecnologie Abilitanti) sta emergendo in collaborazione con le biotecnologie per la salute e comprende realtà che svolgono attività di ricerca di base, in particolare delle tecnologie «omiche»: genomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica e nell'analisi dei Big Data con largo impiego della bioinformatica nella ricerca di nuove molecole per il settore farmaceutico e medicale. Questi settori sono in crescita grazie al successo ottenuto usando congiuntamente alle conoscenze sul sequenziamento genetico e sull'analisi dei big data con metodi bio-informatici. Si evince che la numerosità delle imprese non è correlabile alla quota di fatturato: nel comparto della salute il 50% delle imprese realizza il 75% del fatturato, nel comparto white il 71% delle imprese realizza il 28% del fatturato e nel comparto green il 36% delle imprese realizza il 46, 5% del fatturato. Questi dati suggeriscono alcune considerazioni strutturali sulla industria biotech. Le dimensioni delle imprese non sono rilevanti ai fini della realizzazione di risultati economici positivi poiché predominano le microimprese con meno di 10 addetti, ma la media dimensionale del settore risulta comunque superiore a quella rilevata per il manifatturiero tradizionale, dove le micro o piccole imprese coprono una quota superiore al 97%. Le grandi imprese rappresentano oltre il 9% dell'intera popolazione in analisi, una percentuale molto superiore a quella del manifatturiero dove i valori si attestano sullo 0,3% del totale. Il comparto red (della salute) predomina su tutti gli altri per l'importanza che oggi ha il rapporto salute-benessere-qualità della vita che rappresenta il principale target della popolazione italiana. Delle 641 imprese, il 56% sono classificate DBF dedite alla R&S biotech e si evince che la percentuale di imprese con micro-piccole dimensioni sfiora l'89%, un dato superiore del 13% rispetto al totale delle

imprese biotech. Sono in prevalenza start up che hanno stretti collegamenti con le Università da cui traggono origine, caratterizzate nella fase iniziale da un numero ristretto di ricercatori, spesso incubate nei parchi scientifici. Il fatturato realizzato dalle DBF ammonta a 3,4 miliardi di euro (2018), con una crescita annua del CAGR pari al 7,35% calcolato nel periodo 2009-2018. Gli investimenti ammontano a circa 0,5 miliardi di euro e sono cresciuti nello stesso periodo ad un CAGR del 6% mentre gli occupati sono circa 5400 (+7,6%)[20]. Una prima analisi delle principali variabili caratterizzanti la struttura del settore suggerisce che i tassi di sviluppo delle variabili economiche (fatturato e investimenti) siano superiori ai tassi di sviluppo delle variabili numeriche (imprese, addetti) e questa differenza è giustificabile dalla crescita delle variabili economiche superiore alla crescita delle variabili fisiche. Un primo approccio descrittivo dell'analisi del progresso tecnico si evince dagli indici di correlazione di Pearson calcolati accoppiano le variabili: imprese, fatturato, investimenti, addetti e PIL assieme al test che segnalano se l'abbinamento è statisticamente rilevante e quindi in grado di rilevare la significatività statistica del contributo al PT (Tab. 5.3). La variabile "numero di imprese" è correlata significativamente al fatturato, agli investimenti e al totale addetti mentre non si evincono correlazioni significative con gli addetti in R&S e col PIL. Questo fa supporre che la crescita sia un processo endogeno che si sviluppa indipendentemente dall'aumento del PIL (effetto traino esogeno). Ciò sembra confermare il grande sforzo innovativo soprattutto nel settore biomedico dato dalla quantità di brevetti realizzati e dal numero di prodotti farmaceutici in avanzato stadio di sperimentazione clinica. La variabile fatturato rappresenta meglio questo processo di crescita in quanto correlata significativamente alla crescita del numero delle imprese e agli investimenti totali e al totale degli addetti nel determinare l'incremento di fatturato. Gli addetti in R&S e il PIL non evidenziano correlazioni significative con le principali variabili strutturali del PT.

Non essendo disponibile il dato relativo al valore aggiunto, indicazioni parziali ed approssimative di produttività si evincono dal fatturato per impresa[21],

[20] La grande maggioranza delle imprese biotech italiane (76%) è costituita da aziende di micro o piccole dimensioni (sono "micro" le imprese con 1-9 addetti; sono "piccole" le imprese con 10 – 49 addetti). La Lombardia è la prima regione in Italia per numero di imprese, investimenti in R&S e fatturato biotech, seguono Lazio Emilia-Romagna. Guardando invece agli investimenti in R&S, dopo la Lombardia è la Toscana la regione che più investe nel biotech, seguita dal Lazio, delineando in questo modo una mappatura chiara delle aree trainanti lo sviluppo biotech in Italia (Assobiotech, 2018).

[21] La produttività è un tema ricorrente nella letteratura economica (Dosi, 2008). Generalmente calcolata con il valore aggiunto è ammesso anche il fatturato che rispetto al VA contiene anche il costo dei beni intermedi. Si è osservato in altre rilevazioni statistiche come esita un rapporto che si aggira su 3,5 fra fatturato e valore aggiunto. Calcolata come fatturato per addetto ed osservata all'interno di settori anche ad un livello di disaggregazione molto spinto, per edulcorare l'effetto dell'intensità di capitale delle diverse produzioni, questa è comunque estremamente variabile e slegata da fattori puramente dimensionali.

Tabella 5.3. Coefficienti di correlazione di Pearson e livello di significatività statistica

Correlations

		numimp	Fatturato	Invest#_RS_	Addetti	Addetti_RS_	PILPM
numimp	Pearson Correlation	1	,940**	,758*	,947**	,021	-,180
	Sig. (2-tailed)		,000	,011	,000	,955	,619
	N	10	10	10	10	10	10
Fatturato	Pearson Correlation	,940**	1	,871**	,934**	,192	-,255
	Sig. (2-tailed)	,000		,001	,000	,596	,478
	N	10	10	10	10	10	10
Invest#_RS_	Pearson Correlation	,758*	,871**	1	,744*	,236	,049
	Sig. (2-tailed)	,011	,001		,014	,512	,893
	N	10	10	10	10	10	10
Addetti	Pearson Correlation	,947**	,934**	,744*	1	,194	-,308
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,014		,592	,387
	N	10	10	10	10	10	10
Addetti_RS_	Pearson Correlation	,021	,192	,236	,194	1	-,329
	Sig. (2-tailed)	,955	,596	,512	,592		,353
	N	10	10	10	10	10	10
PILPM	Pearson Correlation	-,180	-,255	,049	-,308	-,329	1
	Sig. (2-tailed)	,619	,478	,893	,387	,353	
	N	10	10	10	10	10	10

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

dal fatturato per addetto, dagli investimenti rispettivamente per impresa e per addetto e dagli investimenti sul fatturato[22]. Lo studio della produttività serve ad evidenziare alcune problematiche tipiche della economia industriale[23]. Per avere un'idea del significato di tasso di crescita un'impresa è dinamica se cresce con costanza su un orizzonte temporale medio-lungo cioè supera la tendenza macroeconomica. Manifestano una crescita elevata le imprese che riescono a sviluppare un tasso medio annuo (CAGR) superiore al 20% per tre anni partendo da una base di 10 addetti. L'esame della produttività nel nostro caso viene effettuato sul campione di imprese che, essendo composto in prevalenza da

[22] L'indicatore di produttività a cui fa riferimento l'Istat è quello relativo al fattore lavoro e la produttività è definita come il valore del prodotto per unità di lavoro. L'indicatore è costruito utilizzando al numeratore il valore aggiunto (VA) e a denominatore le stime delle unità di lavoro (ULA). Questa misura presuppone che un sistema è più efficiente di un altro se produce un maggior VA per ULA. Tale rapporto nulla dice riguardo all'impiego di altre risorse e le stesse unità di lavoro sono un indicatore molto grezzo delle qualità del lavoro impiegato. Il valore del rapporto è solo un indicatore parziale dell'efficienza del sistema. Un valore dell'indicatore elevato potrebbe associarsi a spreco di capitale o uso non ottimale di altre risorse.

[23] Tattara (2005), Rullani (2004), Corò e Grandinetti (2007) sottolineano la problematicità della relazione tra produttività, dimensione d'impresa e competitività. È vero che la produttività cresce al crescere della dimensione ma non altrettanto risulta accadere alla quota di profitti sul valore aggiunto né al saggio di profitto (su capitale investito). Le piccole e medie imprese, soprattutto se organizzate in filiera, possono conseguire livelli elevati di efficienza (competitività) indipendentemente dalla dimensione.

microimprese (<10 addetti) fornirà valori di produttività che ipotizziamo essere inferiori alle imprese più grandi, meglio strutturate, facilitate nel trasferimento di spillover tecnologici e organizzativi da imprese dinamiche (catching up), dalla diffusione di tecnologie abilitanti, dal traino della domanda capace di creare robuste dinamiche di business. A questi effetti descritti da Porter nel modello a cinque forze si unisce la maggior capacità di gestire l'informazione che deriva dalla conoscenza e dal monitoraggio della filiera produttiva in tutti i suoi stadi, di gestirne le criticità e le inefficienze attraverso rapporti contrattuali per regolare le transazioni di mercato. L'andamento della produttività è riportato nella Fig. 5.3. Fatto a 100 il valore delle variabili che indicano la produttività, si osserva che la sola variabile Fatt/PIL oscilla in un range più ampio rispetto alle altre. Tale comportamento si ritiene essere dovuto alla crescita più accentuata del fatturato rispetto al PIL.

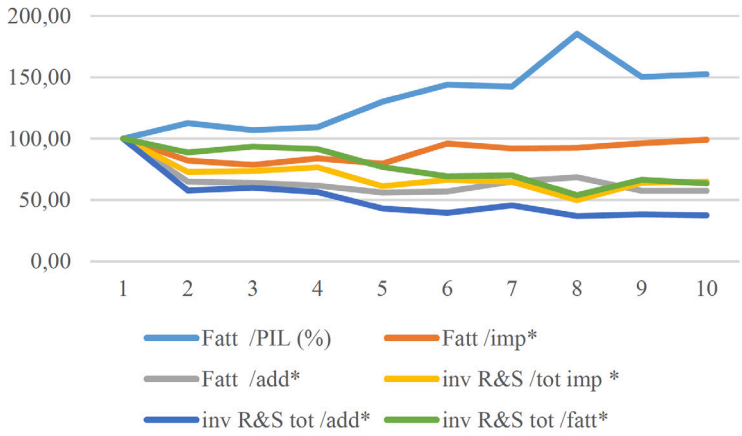


Figura 5.3. Numeri indici della produttività nella industria biotech (2009 =100)

Dai valori del CAGR si evince che la crescita di produttività è stata modesta nel periodo esaminato, ciò è dovuto ai valori negativi del fatturato per addetto probabilmente condizionato dal basso tasso d'investimento per addetto (Tab. 5.4) e al valore negativo dato dagli investimenti per addetto che sembra essere il fattore principale della modesta crescita del settore mentre risulta positivo la produttività data dal fatturato per impresa. Gli scarsi investimenti sarebbero da attribuire alla presenza di gruppi multinazionali le cui principali attività di R&S si svolgono all'estero mentre in Italia si svolgono attività prevalentemente di business orientate alla commercializzazione dei prodotti. Un altro segnale di debolezza è la scarsa propensione ad investire in ricerca biotech sia attraverso la creazione di start up, sia con investimenti in strumenti ed apparecchiature biotech capaci di dare un impulso efficace al progresso scientifico del settore.

È evidente che sviluppare una pipeline farmaco richiede tempo, investimenti rilevanti disponibilità di capitali, propensione al rischio e capacità di business che poche imprese italiane possiedono data la evidente asimmetria concorrenziale fra i grandi gruppi multinazionali del farmaceutico in particolare e la generale modesta capacità di penetrazione sui mercati internazionali. È necessario irrobustire il processo di crescita diversificando le attività biotech oggi principalmente focalizzate nel settore biomedicale e farmaceutico sviluppando altre applicazioni nel campo della bonifica ambientale delle energie rinnovabili, nuovi materiali e prodotti agroalimentari.

Tabella 5.4. Andamento dei principali indicatori di produttività. Fonte: elaborazioni da dati di Assobiotech

Anno	*Fatt/ PIL (%)*	*Fatt/ imp**	*Fatt/ add**	*Inv. R&S/ tot imp **	*Inv. R&S tot/ add**	*Inv. R&S tot/ fatt**
CAGR 10-18	1,55	2,70	-0,15	1,14	-1,71	-1,59
Proiez. 2023	5,98	24,36	0,89	4,08	0,15	0,16

5.8 Misura di produttività: un approccio econometrico

L'osservazione dell'andamento degli indicatori economici delle imprese del manifatturiero evidenzia gli effetti della crisi economica e finanziaria iniziata nel 2008, con caduta del valore aggiunto per addetto nel 2009, a cui segue una temporanea ripresa e una nuova caduta tra il 2011 e il 2012. Negli anni più recenti si osserva una ripresa per tutte le aree regionali considerate. Nel periodo esaminato 2010-18, la produttività dell'impresa biotech espressa dal fatturato per impresa è cresciuta ad un CAGR del 2,6% mentre il fatturato per addetto è diminuito dello 0,11% quindi la produttività del capitale è stata superiore alla produttività per addetto. Un indicatore macroeconomico interessante è il rapporto tra fatturato del settore biotech e PIL nazionale che è cresciuto nel periodo al tasso annuo composito dell'1,55% Se da un lato la crescita del PIL è stata rallentata dalla crisi economica, la crescita del biotech è stata sensibile soprattutto nel settore delle biotecnologie rosse. Tali indicatori possono essere utilizzati per costruire un modello econometrico in grado di spiegare il contributo del capitale e del lavoro nella dinamica della produttività. La solidità statistica ed economica delle considerazioni fatte, analizzando la produttività dei singoli fattori, viene spiegata dalla stima della funzione di crescita (growth accounting) usando una funzione di produzione tipo Cobb Douglas[24] descritta di seguito:

[24] La funzione Cobb Douglas (C-D) usata come misura della produttività globale è la seguente $y = A(K^aL^b)$ dove A rappresenta il progresso tecnico esogeno residuo (total factor Productivity TFP), K è il capitale rappresentato dal valore degli investimenti e L il lavoro rappresentato dal numero di addetti.

(5.12) $$\Delta \ln (Fatt) = \alpha \Delta \ln (Inv) + \beta \Delta \ln (Add) + \Delta \ln (A)$$

in cui il fatturato rappresenta la variabile dipendente, mentre gli investimenti, gli addetti totali ed il residuo rappresentano le variabili esogene del modello. Tutte le variabili sono trasformate in logaritmi e in tassi di variazioni fra un periodo ed il precedente per stimare il modello. Nella formula, α e β denotano le quote di reddito medio (rispetto ai due periodi contigui considerati, t e t- 1) imputabili al capitale ed al lavoro. La quota residua di produttività (residuo di Solow) aggrega i fattori di crescita del fatturato non direttamente riferibili all'impiego fisico di capitale e lavoro.

Tabella 5.5. Risultati della crescita (growing account) secondo la funzione Cobb- Douglas

Variabili	*Coeff. stand.*	*Test t*	*Signif*	*R2 = ,94*
Costante	Non sign.	,995	,358	DW = 2,837
Investimenti	1,070	4,662	,003	F = 46,776
Addetti	-,113	-,493	,640	

I coefficienti, significativi al t-test, suggeriscono una crescita a rendimenti di scala quasi costanti (a + b = 0,953) con un contributo positivo e statisticamente significativo degli investimenti seppure si sia verificata una discontinuità tem-

Gli esponenti a e b misurano i rendimenti di scala dei due fattori K ed L della funzione C-D cioè l'incremento di produzione rispetto all'incremento dei fattori K ed L. I valori della somma di a e b indicano le caratteristiche del PT: per a + b > 1 si hanno rendimenti crescenti di scala ovvero il tasso d'incremento % della produzione D%Y è maggiore del tasso d'incremento % dei due fattori, quindi D% Y > D% K + D% L. Analogamente per a + b < 1 si hanno rendimenti decrescenti e per a + b = 1 si hanno rendimenti costanti. Si dimostra che a e b rappresentano anche le elasticità dei fattori, infatti assumendo:

$$E_k = dY/dK/ \ ^*K/Y = A\ \alpha\ K^{\alpha-1}L^{\beta}\ ^*K/AK^{\alpha}L^{\beta} = \alpha;$$

Analoga procedura per EL = b. Per il calcolo del "growing factor" le variabili vengono trasformate in tassi di variazione fra due periodi contigui. Data una generica variabile Z avremo DZ = (Zt − Zt-1) trasformando tali tassi in notazione logaritmica la funzione C-D per la stima di crescita è la seguente: D ln (y) = a *D ln (K) + b *D ln(L) + D ln (A). Il fatturato è una proxy del valore aggiunto usata nella stima della produttività. Dalla differenziazione logaritmica della funzione di produzione implicita, la dinamica dell'output può essere espressa come somma dei tassi di crescita dei fattori, ponderati per il rispettivo peso sul valore totale del prodotto, nonché del progresso tecnico al tempo t: dY/dt/Y = k* dK/dt/K + l* dL/dt/L + A* dA/dt/A. Si evince che k = r K /pY e l= w L/ pY rappresentano le elasticità dell'output rispetto ai singoli input, con r e w pari, rispettivamente, al costo dei servizi del capitale e alla retribuzione nominale del lavoro. L'ultimo termine dell'equazione identifica il progresso tecnico residuo che segnala la dinamica della produttività totale dei fattori, sotto forma di spostamento della funzione di produzione per dati livelli di capitale e di lavoro. Tale grandezza è l'unica non direttamente osservabile e viene quindi calcolata come residuo. La produttività totale dei fattori è dunque solitamente associata al concetto di progresso tecnico ed efficienza nell'utilizzo dei fattori produttivi primari e degli input intermedi e rappresenta, assieme all'accumulazione di capitale (capital deepening, ovvero la dotazione di capitale per addetto) ai mutamenti nella qualità degli input di lavoro e capitale, la principale determinante della produttività del lavoro.

porale con una diminuzione nel periodo 2013-2016 per poi tornare a correre nei periodi successivi. Il contributo del lavoro è positivo ed è cresciuto in modo costante ma il suo apporto non appare significativo la crescita del GA. Essendo un periodo relativamente breve con uno sviluppo industriale biotech ancora nelle fasi iniziali si evidenzia il forte contributo del capitale allo sviluppo che si evince anche dalla lettura dei rapporti BioinItaly. L'apporto del capitale investito in questo settore seppure incostante è il maggior responsabile della crescita. In maggioranza di provenienza pubblica è dedicato prevalentemente alla ricerca di base mentre il capitale privato dei gruppi nazionali ed il venture capital da parte degli investitori non incide significativamente sulla crescita. Infine il finanziamento bancario impone regole molto stringenti ai finanziamenti ad alto rischio che scoraggiano gli start upper a entrare nel settore. Assumendo come indicatore di produttività il fatturato per impresa, senza distinguere i fattori che individualmente contribuiscono alla crescita della produttività, equivale ad un approccio TFP (produttività totale dei fattori). Questo rappresenta il residuo della equazione di crescita non spiegato dai fattori K e L cioè la differenza tra il tasso di crescita del valore aggiunto complessivo e quello dei fattori impiegati nel processo di produzione, secondo la formulazione standard di Solow. Se il progresso tecnico non è neutrale, ($a + b \neq 1$), modifiche nelle quote distributive inducono variazioni della PTF anche in assenza di mutamenti nello stato della tecnologia. In presenza di rendimenti di scala crescenti, riconducibili a esternalità nell'accumulazione di capitale fisso, la misura standard della crescita del TPF include sia la dinamica del progresso tecnico esogeno che l'effetto derivante dagli spillovers. Modifiche delle quote distributive inducono variazioni della PTF anche in assenza di mutamenti nello stato della tecnologia. Diversi sono gli elementi che ne influenzano il comportamento: efficienza delle imprese, capacità manageriali, quadro istituzionale di riferimento e variazione nel tempo, progresso tecnico, learning by doing, miglioramento degli assetti istituzionali. Il valore del coefficiente è ridotto e la scarsa significatività statistica fanno ritenere che questo residuo non incida significativamente né sulla produzione né sulla spiegazione delle variazioni dei tassi di produttività nel tempo.

5.9 Produttività regionale

I dati suggeriscono di distinguere le regioni in due gruppi. Nel primo gruppo la produttività è nettamente migliore e si aggira sui 20 milioni di € di fatturato per impresa. Dal secondo gruppo, vengono escluse le regioni a buona produttività come Puglia, Sardegna, Abruzzo, Marche e Trentino A.A mentre viene incluso il Friuli Venezia Giulia perché evidenzia una bassa produttività a causa di un elevato numero di imprese che realizzano un fatturato contenuto. Eseguiti questi aggiustamenti, la produttività media scende a 0,22 milioni di € di fatturato per

impresa cioè circa l'1% rispetto al primo gruppo evidenziando le diverse condizioni di efficienza dei cluster regionali. Poiché le biotecnologie richiedono elevati investimenti per realizzare fatturati congrui con l'impegno finanziario richiesto, è stato calcolato l'indicatore fatturato/investimenti R&S che fornisce interessanti informazioni sulla produttività regionale biotech. Emerge l'elevata produttività per effetto degli investimenti della regione Puglia a cui segue l'Emilia, la Lombardia, il Lazio e quindi tutte le altre che confermano le osservazioni precedenti. In sintesi quindi quest'analisi mette in luce una situazione dicotomica con un numero di regioni leader situate nell'area nord e centrale del paese con in testa la Lombardia che rappresentano i front runner del biotech. Combinando gli indici si osserva il valore molto elevato della Lombardia seguita dal Lazio, Toscana Emilia-Romagna; queste sono le quattro regioni leader del biotech italiano.

5.9.1 Determinanti della specializzazione regionale della industria biotech

L'economia industriale ha sviluppato una serie di strumenti per analizzare le cause del mutamento della industria biotech impiegando i seguenti strumenti di analisi: analisi di scenario PESTEL, studio delle filiere e della loro organizzazione, durata del ciclo di vita dei prodotti, accordi di collaborazione in rete fra le imprese. Sui mutamenti di scenario vengono evidenziati fattori esterni come la globalizzazione del settore e dei mercati che hanno imposto modelli di specializzazione regionale (cluster in piccole regioni o aree metropolitane). L'innovazione non è solo un fenomeno globale, ma è anche un processo che coniuga gli scenari globali con le realtà locali. Le scelte di insediamento ed investimento delle imprese sono dettate dall'esigenza di coprire i mercati globali acquisendo localmente le migliori conoscenze e le migliori condizioni di produttività[25]. Questo processo si attua con collegamenti sempre più stretti fra strutture di ricerca, imprese operanti in vari settori e a diverso livello di specializzazione (DBF, imprese di servizio), istituzioni politiche e mercati che contribuiscono alla formazione di contesti geografici definiti ecosistemi della conoscenza ed hub dell'innovazione. In queste aree geograficamente confinate ad elevata specializzazione le risorse fisiche di capitale e lavoro si combinano con le risorse immateriali della conoscenza e delle competenze per formare sistemi tecnologicamente complessi, aperti in cui sono abolite le tradizionali distinzioni fra tecnologie. Si realizzano in tal modo tecnologie integrate ed intelligenti basate su robot collaborativi connessi, stampanti 3D, realtà aumentata, interconnessione fra strumenti per la ottimizzazione dei processi produttivi, la migliore integrazione dei flussi lungo la catena del valore, la gestione di banche dati. L'aspetto innovativo del concetto di struttura in ambito biotech è lo sviluppo

[25] La University of California, che riunisce 10 campus e 5 cliniche universitarie, ha oggi un impatto economico diretto e indiretto pari a 46.3 miliardi di dollari ogni anno, generati da investimenti pubblici iniziali di 3.5 miliardi di dollari con un effetto moltiplicatore pari a 13.

di partenariati allargati fra centri di ricerca, imprese ed istituzioni che operano nell'ambito delle scienze della vita ed altri settori della bioinformatica e delle nanotecnologie per aumentare il contenuto innovativo dei prodotti, attraverso una fitta rete di interazioni. Ne è un esempio la rete di apprendimento aperto olistico di Ernst e Young (2012), che mira a ridefinire il paradigma della R&S biotech per coniugare conoscenze multidisciplinari nelle tecnologie abilitanti. In queste aree operano cluster di imprese i cui modelli di collaborazione secondo la network analysis sono basati su relazioni di scambio confluenti in nodi connessi da legami che assicurano percorsi orientati verso obiettivi definiti. Sulla diffusione delle connessioni è basato il concetto di rete che ha il vantaggio di sviluppare strategie basate sul concetto di complementarità delle risorse, con una visione generale della catena produttiva e capacità di attuare il coordinamento strategico delle diverse imprese[26]. La visione generale è articolata a sua volta nella proposta di valore, nella creazione di valore e nella cattura del valore che orientano la scelta di un progetto verso le direzioni più probabili di acquisizione di un vantaggio competitivo[27]. Secondo la teoria transazionale con il termine rete vengono designate "tutte quelle forme di coordinamento tra imprese, che fanno sì che un aggregato di unità economiche, rappresentino un sistema intermedio tra il mercato e l'organizzazione economica di tipo gerarchico". L'economia industriale, secondo le teorie neo-evoluzioniste, viene definita "l'insieme delle alleanze e degli accordi, più in generale di tutte le relazioni (tecnologiche, produttive e commerciali) di natura non competitiva, interfacciate da imprese indipendenti il cui scopo è sfruttare i vantaggi delle reciproche complementarità". Le reti si sono sviluppate, o quantomeno hanno assunto rilevanza, dal momento in cui le risorse immateriali sono divenute uno degli elementi fondamentali della competitività. La componente immateriale, che ha più peso probabilmente nell'acquisizione di un vantaggio com-

[26] Il cluster, network con una specifica localizzazione, è un insieme di imprese che interagiscono tra loro, secondo rapporti di collaborazione e di competizione, situate in un contesto territoriale spesso molto circoscritto. Fra i modelli di cluster ricordiamo: i) l'hub and spoke cluster costituito da alcune imprese dominanti che rappresentano il centro del cluster circondate e direttamente collegate a numerose altre piccole organizzazioni; ii) satellite platform cluster model è formato da un gruppo di imprese con impianti distribuiti insediato in una particolare regione geografica grazie alla concessione di finanziamenti governativi; iii) state anchored/centered cluster model è definito intorno ad organizzazioni pubbliche, governative o non profit, presenti in specifiche regioni; iv) Il modello a diamante, definito da Porter (Porter,1990) studiando il cluster della Silicon Valley, secondo il quale le relazioni di interdipendenza tra tutti i fattori, sono il motore che giustifica il cluster a livello microeconomico come struttura di supporto alla innovazione.

[27] Il Technology Forum Life Sciences è nato nel 2015, in collaborazione con Assobiotec (Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie), Alisei, Cluster Nazionale Scienza della Vita e alcune aziende biotech operanti nel nostro Paese con l'obiettivo di contribuire a promuovere lo sviluppo dell'ecosistema dell'innovazione nel settore delle Scienze della Vita in Italia, favorendo il dialogo tra i massimi esponenti della ricerca, delle imprese, della finanza e delle istituzioni. Dal 2018, il progetto è inoltre supportato da Sofinnova Partners, società di Venture Capital europea focalizzata sulle Life Sciences, e Fondazione Telethon, per la ricerca per la cura delle malattie genetiche rare.

petitivo, è la capacità di accumulare conoscenza e tradurla in una tecnologia scalabile. È stato dimostrato dalla crescita degli hub biotech che la prossimità geografica rappresenta la condizione per facilitare il trasferimento del capitale di conoscenza, maturato in ambienti accademici di eccellenza, alle imprese accrescendone le capacità innovative (Zucker et al., 1988). Questo giustifica l'analisi del sistema regionale della innovazione dedicata a processi di apprendimento e di sviluppo tecnologico di cui si appropria l'impresa. Il modello della tripla elica proposto da Etzkowitz e Leydesdorff (2000) assume che imprese, università e istituzioni collaborino sinergicamente allo sviluppo della catena del valore. Redman (1994) e Chiaroni e Chiesa (2006) hanno identificato i fattori chiave dei cluster biotecnologici: i) raggruppamento geografico o spaziale di imprese che svolgono attività complementari nei vari stadi della catena del valore. Operano in spazi circoscritti nella realizzazione di prodotti o gamma di prodotti simili, con presenza di istituzioni ed attori che mostrano una disponibilità alla cooperazione, attraverso la condivisione delle loro competenze. Essi sono attivamente coinvolti nella creazione di infrastrutture di sostegno localizzate in un territorio che accresce la potenzialità innovativa; (ii) i prodotti sono il risultato di attività complementari sviluppate lungo catene verticali e orizzontali dove si attuano transazioni commerciali più o meno complesse. Lo sviluppo di queste relazioni tra partner industriali e istituzionali danno luogo a scambi di risorse (transazioni) i cui costi di negoziazione dipendono dalla efficienza dei mercati; (iii) uso di tecnologie abilitanti e piattaforme biotech per sviluppare processi produttivi ad elevata complessità per sviluppare contenuti innovativi e nuove prestazioni; (iv) qualità della rete influenzante i rapporti di cooperazione e di scambio tra le imprese; (v) visione strategica affidata ad un soggetto di riferimento (vale a dire, una grande impresa, centro di ricerca, gruppi multinazionali che svolgono un ruolo di coordinamento nella regolazione degli scambi di conoscenze ed altre risorse. Le "abilità eccellenti" non sono diffuse uniformemente fra le imprese, generalmente sono localizzate negli hub-e cluster regionali eredi dei distretti di specializzazione biotech con presenza di poli di sviluppo in grado di attivare il sistema. Quindi la concentrazione geografica è il fattore chiave nello sviluppo del cluster biotech essendo evidente l'importanza della vicinanza geografica nel facilitare il trasferimento di tecnologie e di conoscenze tacite che sono la chiave per lo sviluppo. Sono quattro le risorse che condizionano lo sviluppo delle aree di eccellenza: 1) istituzioni universitarie di buon livello in grado di sviluppare conoscenze e competenze; 2) presenza di una industria con imprese già bene avviate in grado di sfruttare le conoscenze per tecnologie nuove o implementate; 3) risorse finanziarie pubbliche e presenza di venture capital e altri fondi di investimento in grado di anticipare risorse finanziarie nella fase di avvio della innovazione; 4) un ambiente istituzionale aperto alla innovazione che finanzia la ricerca e la formazione e produce una legislazione favorevole allo sviluppo. La creazione di cluster biotech è in realtà

guidata dalla generazione continua di nuove aziende basate sulla scienza (DBFs) ma questo processo non è automatico ed è caratterizzato da accumulo di conoscenze, capacità e competenze alimentato da investimenti di capitali e contatti fra le imprese. Il legame accademico fra alcune imprese facilita la creazione di forti legami di scambio tramite reti tra industria e scienza. Collaborano a questo sviluppo gli spin-off che si possono configurare come: i) spin-off accademici in cui le università ed i centri di ricerca pubblici generano nuove imprese; ii) spin-off industriali di grandi gruppi che operano in settori biotech farmaceutici ed agroalimentari. Come si è osservato dai dati sulla specializzazione regionale i cluster biotech in Italia, tranne alcune regioni, mostrano punti di debolezza a causa dell'elevata frammentarietà del tessuto imprenditoriale che ostacola il trasferimento della innovazione dagli enti di ricerca alle start up. A ciò si aggiungono i limitati investimenti pubblici in R&S e quasi assenza di capitale di rischio a supporto sia delle fasi embrionali dell'imprenditorialità scientifica (seed capital) che delle fasi di crescita successive (venture capital) e quotazione in borsa.

5.9.2 Evidenze empiriche della specializzazione regionale biotech: Hub e cluster

In USA gli Hub biotech sono definiti cluster ad elevata specializzazione, rappresentano la fase di sviluppo industriale più avanzato del biotech e sono principalmente concentrati nelle aree sud ovest e nord est degli Stati Uniti. Nell'area sudoccidentale (West Coast) della Baia di San Francisco, Los Angeles e San Diego i cluster biotech rappresentano la fase di sviluppo successiva al periodo informatico della Sylicon Valley. Oggi sono entrati nella fase di maturità in grado di generare reddito ed occupazione, sono rappresentati da insediamenti stabili di imprese ad elevata capitalizzazione con notevoli capacità di penetrazione di mercato e di innovazione. Istituzioni universitarie come l'UCLA (Università di California, Los Angeles) le Università Stanford, San Francisco e San Diego sono gli attori principali dello sviluppo, in grado di fornire le competenze scientifiche richieste dall'industria mentre la tradizione del venture capital nel finanziamento alle start up nascenti è consolidata da tempo. San Francisco sulla costa orientale e Boston/Cambridge sulla costa occidentale, sono di gran lunga i due principali poli biotecnologici degli Stati Uniti, che valgono rispettivamente 1,15 e 0,933 miliardi di dollari, per un totale di 4,5 miliardi dollari nel paese (25,6% e 29,7% del totale). Venture capital e sviluppo di tecnologie informatiche applicate al biotech con produzione di dispositivi ed apparecchiature biomedicali ha contribuito alla creazione di strumenti chirurgici ed apparecchiature per la bio-imaging, impianti protesici, strumenti laser, defibrillatori, strumenti odontoiatrici e di ortodonzia. Sulla East Coast americana nelle aree della nuova Inghilterra, New Jersey, New York e più in generale lungo la costa nord della Carolina, sono presenti alcuni dei più importanti insediamenti biotech collegati ai prestigiosi complessi universitari di

Harvard/MIT assieme ad importanti complessi multinazionali (Bayer, CropScience, Biogen e Biotraces). In Maryland e New Jersey (Johnson & Johnson, Pfizer, Novartis e Merck). I poli tecnologici di São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais (Sud-Est) spiccano col 75% delle aziende biotech concentrate in quest'area. Essendo la maggioranza piccole imprese, il 78,3% di esse ha beneficiato di fondi federali o statali per lo sviluppo dei propri progetti mentre il venture capital è una fonte relativamente inespressiva poiché secondo fonti autorevoli, solo il 14,3% circa ha fatto ricorso a questa fonte di finanziamento. L'Unione Europea ha identificato nei cluster i migliori strumenti a supporto delle strategie di specializzazione e di innovazione intelligente in grado di incentivare lo sviluppo sempre più connesso fra università, centri di ricerca, imprese e istituzioni regionali. Nello sviluppo biotech l'Europa segue gli USA dove i paesi più rappresentativi sono: Danimarca (Aarhus), Svezia (Stoccolm), Svizzera (Basilea), Finlandia (Helsinky), Regno Unito (Cambridge), Germania (BioRN-Heidelberg), Paesi Bassi (distretto West-Holland Aia-Delf-Leida), Francia (Parigi), Italia (Milano). Anche in questo caso la distribuzione geografica dello sviluppo biotech è fortemente eterogenea in termini di produzione R&S, numero di imprese, dimensioni del mercato, produzione di brevetti e di opportunità di accesso a risorse finanziarie pubbliche e private.

In Inghilterra il cluster di Cambridge nasce attorno agli anni '80 su un'area di quasi 30 km di raggio intorno alla città. Realizzato dal Trinity college è composto da circa 200 DBF di cui 50 straniere e occupa circa diecimila addetti. Lo sviluppo del cluster continua ancora oggi con lo sviluppo di laboratori, parchi scientifici sotto la guida della Università di Cambridge con un approccio più proattivo nella applicazione commerciale della ricerca accademica. Con il consolidamento della industria biotech nel cluster molte agenzie come la BIA (associazione Bioindustry), l'ERBI (EastRegion Biotech Initiative) e l'EEDA (East Anglia) Development Agency) si sono insediate col compito di svolgere un ruolo leader nell'orientare lo sviluppo del cluster verso direzioni di ricerca suscettibili di sviluppo commerciale. La Germania vanta più di 25 cluster biotech, i più importanti sono localizzati nelle regioni di Monaco, Rhine-Neckar e Cologne-Dusseldorf. Il cluster BioRN è uno dei più grandi ed è situato a 30 km dalla città di Heidelberg. Si è rapidamente affermato come uno dei migliori complessi biotecnologici della Germania. il cluster si è sviluppato nel triangolo Reno-Neckar con tre città che fungono da nodi di sviluppo della rete: Heidelberg, Darmstadt e Mannheim. La struttura del cluster inizialmente composta da 11 aziende è passata a circa 80 DBF di cui meno del 10% estere e un totale di 100 fra DBF e imprese di business e servizi ed un'impresa pubblica la Lyon bio-science ed occupa circa dieci mila addetti. Il cluster ha sviluppato stretti legami di collaborazione con l'Università di Heidelberg e le grandi case farmaceutiche multinazionali Roche, Abbott, Merck Serono e Sanofi Aventis, Apogenix, Cellzome, Medicyte and Sygnis Pharma. Il cluster beneficia anche delle competenze condivise di Health Axis Europe (HAE). HAE collega

tre principali cluster europei: Cambridge (Regno Unito), Leuven (Belgio) e Heidelberg (Germania). Le competenze combinate di questi cluster sono focalizzate sulle ricerche di medicina rigenerativa, comprese le cellule staminali, l'elettronica medica, la nanotecnologia, la medicina personalizzata e la ricerca sul cancro. Lo sviluppo del cluster è stato fortemente influenzato da due elementi principali: (i) la creazione del parco tecnologico e (ii) il contesto Bio-Regio. Il Parco tecnologico di Heidelberg è stato fondato nel 1985, con l'impegno dei principali soggetti pubblici della regione (la città di Heidelberg e la Camera dell'industria e del commercio Reno-Neckar). Altre strutture di supporto al funzionamento del cluster sono: il BioRN Incubator, il BioRN Biomarker Incubator, il BioRN Stem Cell Network, il BioRN Academy, il BioRN Cluster Management. l ruolo dei soggetti pubblici nello sviluppo del cluster è stato di incentivare lo sfruttamento commerciale dei risultati della ricerca, sfruttando l'eccellenza esistente delle istituzioni universitarie nei rami più innovativi delle scienze della vita. Lo spazio disponibile per il parco tecnologico di Heidelberg è passato da 12.000 m^2 a oltre 16.000 m^2. Un altro ampliamento, nella primavera del 2003, ha aggiunto quasi 32.000 m^2: quindi attualmente sono disponibili circa 50.000 m^2 per l'insediamento di nuove aziende biotech. Un secondo sito, il"Parco di produzione", è vicino all'area della stazione principale ed è dedicato ad incubare nuove aziende.

In Olanda- Il Leiden Bio Science Park è il cluster delle scienze della vita più sviluppato dei Paesi Bassi ed è classificato fra i 5 migliori parchi tecnologici d'Europa. Completamente dedicato alle scienze biomedicali offre opportunità sia per nuovi start-ups che per ditte riconosciute. Ospita circa 60 imprese nel settore delle biotecnologie, istituti scientifici, tra cui l'università, TNO, Leiden/Amsterdam Centre for Human Drug Research (LACDR), Top Institute Pharma. Il parco è dotato di un incubatore per aziende, il Centro BioPartner. I principali campi di ricerca nel distretto West-Holland sono il drug discovery, il functionsl genomics, tecnologie medicali ed anticorpali. La green biotech è concentrata nella parte orientale dell'Olanda, soprattutto a Wageningen e dintorni, dove è situato il parco tecnologico Food Valley. L'obiettivo principale della Food Valley è promuovere il cluster agro-alimentare olandese, riunendo imprenditorialità e conoscenza. Le sue attività consistono in: innovazione agroalimentare, con la collaborazione di imprese ed istituti scientifici; ii) sviluppare nuove imprese del settore agro-alimentare; iii) promuovere Food Valley come motore innovativo per il settore dell'agro-alimentare e delle biotecnologie. La white biotech si concentra soprattutto nel nord dell'Olanda, nella cosiddetta Energy Valley, una piattaforma per le iniziative nel settore dell'energia rinnovabile. Tra i membri principali di questo cluster possiamo menzionare: Bio Energie Noord, la Gasunie, KIWA, l'Università di Groninga e Syntens.

Francia. Questo paese evidenzia una localizzazione geografica simile all'Italia con molti cluster di dimensioni inferiori a quelli descritti. Si annoverano otto clu-

ster principali: Lyonbiopole (Rhone-Alpes, 18,8%); Medicen (Ile-de-France, 29,6%); Alsace BioValley (Alsace); Le Pole Nutrition Sante Longevite (Nord-Pas-de-Calais); Atlanpole Biotherapies (La Loire, 5,9%); Prod'Innov (Aquitania, 5,4%); Eurobiomed (Linguadoca-Roussillion, 8,1%); Cancer-Bio-Sante (Midi-Pirenei, 7%) Provence Alpes Cote d'Azur (5,4%), tutti collegati a centri universitari di eccellenza nel settore delle scienze della vita. Fra questi si evidenzia il cluster di Marsiglia (Francia) esteso su un'area di quasi 30 kmq nella regione PA-CA (Provenza-Alpi marittime-Costa Azzurra) nel sud della Francia costituito da 12 DBF e circa 400 addetti. Oltre a queste aziende con un'enorme attenzione per la biotecnologia, nella zona vicino alla città di Marsiglia sono emersi centri di analisi cliniche e strutture per la sperimentazione. L'"Association Grand Luminy", CCIMP (Camera di commercio e industria di Marsiglia-Provenza) e un "club" economico (il GT8-Groupe de Travail 8) insieme a "Provence-Promotion" (dipartimento di sviluppo economico agenzia), hanno aderito ad un'iniziativa di partnership e sponsorizzando un gruppo di lavoro per orientare le future iniziative del cluster.

In Spagna Garces e Ruiz nel 2011 hanno elaborato un indice per determinare la distribuzione della attività biotecnologica regionale (IrBa) basato su tre indicatori: il numero di imprese biotech (attività primarie e secondarie) ogni 10.000 aziende presenti nelle diverse regioni spagnole (IBE); il fatturato biotech, in base al contributo di ciascun territorio al PIL nazionale (IBI); e il numero totale di dipendenti biotech, rispetto al totale delle occupazioni per ciascuna regione (IBO). Dall'analisi emerge Madrid quale la regione del paese con un'attività biotecnologica più intensa, seguita da Cataluña, Galizia e Murcia. Il valore degli indici è riportato nella Tab. 5.6.

Tabella 5.6. Indici di specializzazione biotech in Spagna

Regioni	*Indici*			
	IrBA	*IBE*	*IBI*	*IBO*
Madrid	169,0	167,5	183,6	157,7
Catalogna	153,0	144,2	165,5	149,2
Galizia	142,9	88,4	243,5	96,9
Murcia	140,5	83,8	179,1	158,5
Paesi Baschi	109,0	136,9	100,9	89,3
Aragona	106,2	99,6	130,4	88,7
Castiglia e Leon	88,3	73,2	84,9	107,0
Navarra	84,2	120,7	40,0	100,8
Media	124,1	114,3	141,0	118,5
Dev. Stan.	27,7	29,4	57,2	27,3

In Italia il valore della produzione dell'intera filiera Life Science è ammontato a oltre 207 miliardi di euro nel 2016, in crescita del +4,7% rispetto al 2014, con un'incidenza del valore aggiunto, anch'esso cresciuto fino a 95,5 miliardi di euro (+2,7%), sostanzialmente stabile e pari al 46,1%. La Lombardia è la regione che presenta i cluster più sviluppati in Italia con un valore della produzione pari a 63,4 miliardi, (30% della nazione), oltre 23,5 miliardi di euro di valore aggiunto e 347 mila addetti. le università coinvolte sono 12, gli occupati sono pari al 10% della popolazione nazionale. Il cluster biotech lombardo è centrato su Milano ed è sviluppato su un'area di 30 Km di raggio. La struttura più importante è la fondazione Human Technopole[28] che rappresenta il nuovo istituto italiano di ricerca per le Scienze della Vita. Nel 2024 su oltre 30.000 m^2 sono presenti le seguenti strutture: incubatore, hub, cluster, 7 centri di ricerca, 3 strutture con circa 1.500 addetti. In tale contesto opereranno i seguenti centri di ricerca: Onco Genomics; Neuro Genomics; Genomica Agrifood & Nutrition; Data Science; Scienze della

[28] Scopo della fondazione è sviluppare un approccio interdisciplinare per combinare diverse aree: genomica, ricerca traslazionale e di base, analisi e introduzione di tecnologie sostenibili, dispositivi medici, 'elaborazione di dati socioeconomici per fornire nuove soluzioni analitiche per i responsabili delle decisioni di politiche pubbliche. Lo Human Technopole è un'infrastruttura di ricerca nazionale su larga scala con oltre 30.000 m^2 di laboratori interdisciplinari: scienze dei dati, genomica, neuroscienze, agro-alimentare, biologia computazionale e strutturale. con oltre mille scienziati in diversi campi tra cui biologi, bio-informatici, clinici, chimici, ingegneri, matematici e informatici che lavoreranno insieme su ricerca di rilevanza bio-medica. Human Technopole comprende sette diversi centri di ricerca: i) il Centro di onco-genomica, che si occuperà di studiare i tumori partendo dal genoma umano, cioè la parte di DNA che tutte le persone condividono; il Centro di neuro-genomica, che si occuperà di studiare delle cure per le malattie neurodegenerative (come il morbo di Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica) con la cosiddetta medicina di precisione, cioè con un approccio personalizzato per determinati gruppo di persone e non per tutti; ii) il Centro di genomica agroalimentare e nutrizionale, dedicato allo studio degli alimenti, partendo dalla loro produzione e passando per la conservazione, per individuare cibi più sani e più adatti a diverse terapie; iii) il Centro di scienza dei dati, che si occuperà di studiare i modi per usare in modo efficiente e istruttivo le grandi quantità di dati necessari ai progetti di ricerca di genomica e non solo; iv) il Centro di scienze computazionali della vita, dedicato allo studio dei processi biologici associati alle malattie, sempre con lo scopo di sviluppare terapie per i tumori e le malattie neurodegenerative; v) il Centro per analisi decisioni e società, l'unico centro di ricerca dell'HT già attivo, grazie a una joint venture con il Politecnico di Milano: quando ci saranno anche gli altri centri si occuperà di prevedere attraverso modelli matematici e statistici le ricadute sociali, politiche ed economiche delle ricerche effettuate per capire come investire nei diversi settori di ricerca; ora ci lavora circa una decina di persone, tra cui quattro dottorandi del Politecnico, che si occupano di analisi di dati sulla spesa sanitaria forniti dai ministeri; vi) il Centro di materiali innovativi e dispositivi, che studierà materiali e dispositivi nanoscopici per realizzare, ad esempio, sensori per le analisi genetiche e per il controllo della qualità degli alimenti, sistemi di confezionamento "smart" e nuove tecnologie per monitorare continuamente i parametri corporei. I sette centri di ricerca avranno a disposizione quattro strutture attrezzate con strumentazioni scientifiche: ad esempio, sequenziatori di DNA e microscopi elettronici (quelli che usano fasci di elettroni per creare immagini di cellule, microrganismi e grosse molecole, tra le altre cose). Una delle strutture ospiterà i supercomputer necessari per immagazzinare le centinaia di petabyte – cioè centinaia di milioni di gigabyte – prodotte dai progetti di ricerca di genomica; vII) Materiali e dispositivi intelligenti "a ricerca nazionale interdisciplinare progetto "nel sito EXPO di Milano da valorizzare le eccellenze italiane e fanno l'Italia il leader mondiale nel New Biotech.

vita computazionale; Analisi, decisioni e società. Le attività biotecnologiche nel distretto di Milano sono riconducibili ai settori tradizionali della chimica e farmaceutica presenti in Lombardia fin dagli anni '50 in cui sono state introdotti i primi processi biotech basati sulle fermentazioni. La Lombardia emerge in Europa tra le prime regioni farmaceutiche insieme a Cataluña, Baden-Württemberg e Île de France. Genera un valore aggiunto pro capite superiore ai benchmark (537 euro per abitante) e l'incidenza del settore sul valore aggiunto totale delle imprese regionali è molto elevato (2,2%) insieme a quella della Cataluña (2,5%). Nella Tab. 3.9 si riporta un'analisi comparata fra le regioni italiane che presentano i migliori risultati biotech. La filiera Life Science della Lombardia incide sul totale nazionale con quote rispettivamente pari a: popolazione residente (17%); valore della produzione (30%); Valore aggiunto (25%); addetti (20%), dati riferiti al 2016.

Tabella 5.7. Analisi regionale comparata di indicatori di sviluppo economico della Life Science. Fonte: nostre elaborazioni su dati BiolnItaly

Aree geografiche	*Popolazione residente*	*Val. Produzione (€ x1000)*	*Val. Aggiunto (€ x1000)*	*Addetti*
Italia	60.665.551	207.532.396	95.597.792	1.745.172
Lombardia	10.008.349	63.411.692	23.510.181	347.380
Emilia-Romagna	4.448.146	15.340.308	7.678.598	146.699
Lazio	5.888.472	26.837.462	11.201.568	190.399
Piemonte	4.404.246	12.160.138	6.543.688	127.619
Toscana	3.744.398	14.513.041	6.603.383	114.340
Veneto	4.915.123	14.013.771	7.193.184	151.089

5.9.3 Analisi empirica Italia - Specializzazione regionale biotech: i biocluster

La specializzazione regionale biotech assume rilevanza in quanto rientra nel quadro nazionale delle politiche di ricerca ed innovazione per una specializzazione intelligente verso un progetto innovativo che coinvolga istituzioni, imprese, formazione. È un progetto di sviluppo multidimensionale ad ampio spettro e compare nelle strategie programmatiche regionali per accedere ai finanziamenti previsti per rafforzare la ricerca industriale avanzata con strategie di sviluppo intelligente inclusivo e sostenibile. Un numero elevato di regioni ha indicato le scienze della vita come area di interesse prioritario collegata alle tematiche biomedicali, alle energie rinnovabili, all'innovazione alimentare, alla chimica verde, al recupero di materiali di scarto, alla sostenibilità ambientale oltre alle ricadute economico-occupazionali. L'obiettivo della strategia è individuare percorsi di innovazione tecnologica in grado di mantenere la competitività della

industria e supportare l'innovazione in particolare orientata al l'utilizzo della scienza, della conoscenza e della formazione avanzata che rappresentano fattori immateriali sempre più rilevanti nella promozione dello sviluppo biotecnologico ed alle forme organizzative d'impresa individuale, societaria e di gruppo in grado di sostenere tale sviluppo. Questa strategia richiede di individuare le seguenti traiettorie di sviluppo:

1) rafforzamento strutturale attraverso forme di finanziamento destinate a favorire le start up gli spin off e sviluppare l'occupazione, rafforzando l'efficienza delle attività di ricerca e di innovazione tecnologica ed il loro trasferimento alle imprese innovatrici innovando le catene del valore e l'organizzazione dei servizi post produttivi, diversificazione;
2) technology foresight. Individuazione di traiettorie di sviluppo di medio periodo verso cui orientare l'impegno nella ricerca e nell'innovazione per migliorare la capacità di anticipazione e di intercettazione delle tendenze tecnologiche e delle loro ricadute socioeconomiche (valore aggiunto, occupazione, bilancia dei pagamenti);
3) innovazione delle forme organizzative d'impresa in funzione della catena del valore e fertilizzazione incrociata fra imprese. Ciò comporta la mappatura e la messa in rete delle eccellenze e delle specializzazioni in modo da intercettare le complementarità delle risorse fra imprese con sviluppo di tecnologie abilitanti e piattaforme aumentando il livello di complessità della innovazione;
4) governance consapevole e partecipata. Confronto puntuale tra policy makers e stakeholders per condividere gli obiettivi e far convergere le azioni pubbliche e private e maggiore integrazione con le politiche nazionali ed europee[29].

5.9.4 La Strategia Regionale di Innovazione e la "Smart Economy"

I cluster rispecchiano l'interesse per nuovi modelli di sviluppo della industria biotech, focalizzato sulle risorse locali quali accumulo di conoscenza, dotazioni scientifiche e tecnologiche regionali, presenza diffusa di eccellenti strutture di ricerca e formazione didattica a più livelli e facilità di aggregazione con presenza di cluster, parchi scientifici e risorse finanziarie adeguate. Un supporto importante allo sviluppo è il bio-cluster definito come concentrazione geografica di strutture finalizzate a sviluppare la R&S, al trasferimento tecnologico, caratterizzato da: 1) istituzioni universitarie specializzate in vari ambiti

[29] Vedi classificazione delle imprese biotech e The European Cluster Observatory, Regional Biotechnology: Establishing performance indicators for bioclusters and bioregions relevant to the KBBE area. Preparatory paper for a study on bioclusters and bioregions by Bernhard Zechendorf, DG Research EU.

delle scienze della vita; 2) altre istituzioni (pubbliche e private) collegate alle scienze della vita o che sviluppano attività biotech nella R&S; 3) imprese che svolgono attività di servizio nell'ambito delle scienze della vita[30]. I biocluster si sono evoluti dando vita ad agglomerati di strutture biotech diffuse in Europa essendo stato riconosciuto il ruolo prioritario nello sviluppo economico e sociale dei prossimi anni. Nei bioclusters si sono insediati, università, laboratori di ricerca, parchi scientifici, incubatori ed altre strutture in grado di incanalare le sinergie necessarie per lo sviluppo biotech. L'indagine Assobiotech fornisce i dati per approfondire questo argomento nelle diverse regioni italiane che suggeriscono forti differenze territoriali. L'indagine viene svolta a due livelli: una indagine descrittiva che fa uso del background concettuale e degli strumenti empirici della economia industriale per analizzare le caratteristiche dello sviluppo biotech; una seconda indagine analitica è basata su un modello econometrico applicato allo studio della produttività del settore (Rosa, 2013; Weaver et al., 2015, 2016).

5.9.5 Analisi regionale: risorse locali e sviluppo biotech

L'analisi regionale (Tab. 5.8) evidenzia forti disparità nei parametri strutturali caratterizzanti la distribuzione e la consistenza dei biocluster; gli indicatori esaminati sono quelli usati per esaminare la struttura industriale: distribuzione delle imprese, fatturato, investimenti ed addetti, manca il valore aggiunto non essendo disponibile. Queste disparità hanno diverse giustificazioni: alcune regioni, per effetto della loro posizione geografica di contiguità con altre regioni europee più avanzate nel settore biotech, hanno goduto di un effetto traino sviluppando collaborazioni con imprese già operative da lungo tempo e scambi di esperienze e partecipazioni secondo una logica bottom up. Il tessuto scientifico e imprenditoriale ha ulteriormente contribuito a implementare il binomio scienza-tecnologia, fornendo le risorse per lo sviluppo biotech a crescita endogena. In altre regioni a sviluppo biotech più recente sembra che il fattore incentivante sia rappresentato dagli investimenti pubblici secondo una logica top down che ha contribuito a recuperare i ritardi di sviluppo di alcune regioni dove il tessuto biotech risulta essere ancora arretrato. Questi interventi non sembra abbiano prodotto reali effetti di diffusione dello spillover di ricerca.

[30] Fra i maggiori gruppi annoveriamo AbbVie, Alexion, Amgen, Celgene, Demethra, Diasorin, Genenta Science, Genextra, MolMed, Novartis Oncology, Pfizer, Rottapharm Biotech, Sanofi Genzyme, SDN Istituto Diagnostica e Nucleare, Shire, Takeda e UCB.

Tabella 5.8. Distribuzione regionale delle imprese, investimenti, fatturato (2016). Fonte Assobiotech BiolnItaly 2018

				Totale spesa regionale in R%S			**Totale fatturato regionale**		**Fatt/ Inv**	**Indice**
Regione	*n° imprese val ass*	*%imprese/ %pop resid*	*quota reg %*	*spesa tot mio €*	*spesa/imp mio €*	*% fatt reg*	*fatt reg* mio €*	*fatt/imp mio €*	*%fatt/ %R&S*	*composto*
Lombardia	162	1,67	27,79	664,03	4,10	32,07	3368,15	20,791	1,38	100
Lazio	58	1,02	9,95	490,80	8,46	21,04	2210,35	38,109	1,23	66
Emilia	57	1,33	9,78	173,22	3,04	10,02	1052,55	18,466	1,65	31
Piemonte	52	1,23	8,92	317,58	6,11	4,01	421,02	8,097	0,36	15
Veneto	47	0,99	8,06	86,61	1,84	3,01	315,76	6,718	0,99	10
Toscana	42	1,17	7,20	635,16	15,12	16,03	1684,07	40,097	0,72	52
Campania	34	0,61	5,83	144,35	4,25	2,00	210,51	6,191	0,40	7
FVG	30	2,56	5,15	202,10	6,74	0,01	1,05	0,035	0,00	6
Sicilia	17	0,35	2,92	28,87	1,70	0,09	9,47	0,557	0,09	1
Puglia	15	0,38	2,57	28,87	1,92	4,01	421,02	28,068	3,97	12
Trentino	14	1,36	2,40	28,87	2,06	1,00	105,25	7,518	0,99	3
Sardegna	14	0,88	2,40	0,00	0,00	5,06	531,54	37,967	n.a	n.a
Marche	12	0,81	2,06	0,00	0,00	1,00	105,25	8,771	n.a	n.a
Liguria	8	0,53	1,37	0,00	0,00	0,01	1,05	0,132	n.a	n.a
Umbria	5	0,59	0,86	0,00	0,00	0,01	1,05	0,211	n.a	n.a
Abruzzo	5	0,39	0,86	28,87	5,77	0,60	63,15	12,631	0,60	2
Molise	5	1,68	0,86	0,00	0,00	0,01	1,05	0,211	n.a	n.a
Altre regioni	6	0,23	1,03	28,87	4,81	0,01	1,05	0,175	0,01	1
Totale Italia	583	1,00	100,00	2858,21	0,00	100,00	10503,36	n.a	n.a	n.a
media	32,39	0,99	5,56	158,79	3,66	5,56	583,52	13,04	0,95	
dev st	37,52	0,59	6,44	221,71	3,88	8,90	934,70	14,23	1,05	
CV	1,16	0,60	1,16	1,40	1,06	1,60	1,60	1,09	1,10	

Il paradosso italiano è rappresentato dalla eccellenza scientifica dei ricercatori che si posizionano al secondo posto in Europa per finanziamenti ottenuti, a cui si contrappone la scarsa capacità dell'ecosistema nazionale di sfruttare il potenziale economico di questa risorsa. Fra i fondi nazionali si cita il MIUR con i fondi PON Ricerca e Innovazione (2018) aventi per oggetto le biotecnologie industriali, nanotecnologie e sistemi manifatturieri avanzati. Finanziamenti sono messi a disposizione dal MISE per realizzazione di "politiche per lo sviluppo della competitività del sistema imprenditoriale, per la promozione della ricerca e dell'innovazione industriale e per favorire il Trasferimento Tecnologico, anche attraverso il ricorso ai titoli di proprietà industriale". Altri fondi sono

in dotazione al ministero della salute per promozione, sviluppo, monitoraggio e valutazione dei risultati nel campo della ricerca scientifica e tecnologica in materia sanitaria e dei processi sperimentali per l'innovazione. Infine si citano i fondi strutturali POR-FESR destinati a imprese per attuare attività in grado di raggiungere gli obiettivi di specializzazione intelligente inclusiva e sostenibile. Un effetto traino alla innovazione è stato esercitato dalla presenza di università, istituti di ricerca, ospedali ed altre strutture che hanno stimolato la ricerca, indirizzandola verso applicazioni utili per una utenza diversificata. Il driver di sviluppo è quindi la catena costituita da centri di ricerca e strutture pubbliche, strumenti finanziari messi a disposizione dall'ente pubblico per riconvertire settori industriali in crisi o per favorire la diffusione della innovazione biotech in aree meno favorite del territorio. Ne sono una testimonianza la diffusione dei Parchi scientifico-tecnologici con annessi incubatori, società specializzate nella prestazione di servizi legali, finanziari ed amministrativi, creati per incentivare lo sviluppo di nuovi profili imprenditoriali capaci di assimilar le nuove tecnologie abilitanti fondate sulle scienze della vita, la bioinformatica le nanotecnologie. I Parchi scientifici collaborano al progresso biotecnologico fungendo da anchor nello sviluppo di aggregati territoriale knowledge-intensive, stimolando la specializzazione tecnologica che offre un fattivo contributo allo sviluppo dei rapporti fra grandi e piccole imprese ed al consolidamento di queste relazioni sul territorio. La presenza di Parchi scientifici dedicati ad una specifica area scientifico-tecnologica ha favorito la crescita di altri settori biotech lombardi come il San Raffaele Science Park a Milano, l'Humanitas (Rozzano), il parco dell'Insubria (VA), la fondazione Filarete, il parco tecnologico di Pavia, in Piemonte i parchi Bioindustry Park, l'Environmental Park. In Friuli VG si sono insediati l'Area Science Park, il Consorzio Friuli Innovazione, il Parco tecnologico di Pordenone, in Toscana si annovera la Fondazione Life Science. Lo stock di risorse territoriali biotech, la prossimità con altri cluster e la vocazione culturale alla innovazione hanno contribuito ad alimentare dinamiche di crescita diversificate fra le varie regioni[31]. L'indagine effettuata dal gruppo di lavoro "The European House" della fondazione Ambrosetti ha indivi-

[31] Per il confronto nazionale, l'analisi è svolta con i dati dei Conti nazionali-ISTAT (per la valorizzazione del settore dei servizi sanitari - valore della produzione, valore aggiunto, addetti - e per i dati macroeconomici di riferimento); dell'Archivio Statistico delle Imprese Attive (ASIA)-ISTAT (per il computo degli addetti dell'industria e del commercio), del database AIDA-Bureau van Dijk dei bilanci di oltre 500.000 imprese italiane (funzionale all'analisi delle grandezze economiche delle imprese di industria e commercio) . La lista di imprese riferibile a ciascun comparto è stata selezionata sulla base dei codici ATECO di attività e in taluni casi fornita dalle Associazioni di categoria. L'analisi tramite il database AIDA comporta alcune limitazioni: infatti, non è stato possibile classificare alcune imprese in modo univoco all'interno dei comparti della filiera perché effettuano un insieme variegato di attività. Infine l'archivio di Erns &Young. Le fonti statistiche utilizzate sono essenzialmente l'indagine annuale dell'Assobiotech, il rapporto Assolombarda per la regione Lombardia, "La rilevanza della filiera Life science in Lombardia: benchmarking tra regioni italiane ed europee", edizione 2017.

duato 8 poli di eccellenza: Biotech Valley (Lombardia), eccellenza nel campo dei trapianti (Piemonte), Distretto Biomedicale (Emilia-Romagna), Pharma Valley (Toscana), Hub globale dei vaccini (Toscana), Distretto delle Bioscienze (Lazio), Hub per la medicina di precisione (Puglia), Hub per il Tech Transfer del Sud Italia (Campania). La regione che manifesta il maggior sviluppo biotech (scienze della vita) in ambito nazionale è la Lombardia che con 162 imprese che rappresentano il 28% del totale nazionale. Anche in Europa la Lombardia emerge tra le prime regioni farmaceutiche insieme a Cataluña, Baden-Württemberg e Île de France. L'erogazione dei servizi sanitari, ovvero servizi ospedalieri, pubblici e privati, prestazioni specialistiche e ambulatoriali, servizi sociosanitari a prevalente componente sociosanitaria, rappresenta il segmento che contribuisce maggiormente in termini di: valore della produzione (127 miliardi di euro pari al 61,4%), valore aggiunto (76,6 miliardi pari all'80,1%) e addetti (1,4 milioni pari al 79,3%). La distribuzione regionale delle imprese suggerisce una relazione con l'intensità dell'attività svolta e quindi con la specializzazione regionale. I dati evidenziano una netta differenziazione fra il gruppo delle prime otto regioni che annoverano 30 o più imprese e le altre dieci regioni con un massimo di 17 imprese biotech. Il primo gruppo evidenzia altresì un rapporto fra la percentuale delle imprese e la percentuale della popolazione residente ≥ 1, con una punta del 2,56 per la regione FVG, rispetto al secondo gruppo il cui rapporto è inferiore ad 1 ad eccezione di Trentino e Molise. Poiché la maggior parte delle imprese appartiene al red biotech si può desumere che questo indice segnali anche una migliore performance del comparto biomedicale con ricadute positive per la popolazione residente. Un secondo indicatore considerato è il fatturato regionale misurato da tre indicatori: valore assoluto, valore per impresa e % del fatturato regionale sul totale. La leadership per valore assoluto, spetta alla Lombardia il cui biocluster da solo rappresenta il 32% del totale del fatturato, segue Lazio, Toscana ed Emilia-Romagna. Queste quattro regioni rappresentano secondo l'indice di concentrazione C4 di Bain, circa l'80% del fatturato totale. Il valore della Lombardia fa supporre la presenza di una strategia sistemica rivolta alla valorizzazione delle biotecnologie soprattutto in campo medico e farmaceutico. La Lombardia è ad oggi la regione che presenta il maggior sviluppo nel settore Life Science per numero di imprese biotech (28% circa del totale), per incidenza sul fatturato biotech totale (oltre 5,5 miliardi di euro, che rappresenta il 48% circa del totale) e per investimenti in R&S intra-muros, ossia svolti direttamente dalle imprese, all'interno delle proprie strutture e con proprio personale (oltre 160 milioni di euro, più del 30% del totale). Occupa 31 mila addetti diretti e 17 mila nell'indotto in particolare per la chimica, la meccanica e la carta. La Regione può essere definita un biocluster in grado di svolgere un'azione propulsiva autonoma di sviluppo attraverso due poli principali: il polo milanese dove sono insediate il 30% circa delle imprese biotech italiane, la maggior parte di recente

costituzione, fortemente orientate alla salute. Il secondo è il polo lodigiano che opera attorno al parco tecnologico padano con il 30% di imprese green biotech. La competitività della Lombardia emerge nel farmaceutico dove si colloca tra le prime regioni in Europa per il valore aggiunto pro-capite generato da questo settore. Questa Regione rappresenta anche un'eccellenza nel Biomedicale con la presenza, sul territorio, della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica. I motivi di successo del biocluster lombardo sono: la localizzazione storica di alcune grandi imprese farmaceutiche che hanno gettato le basi per lo sviluppo delle infrastrutture e dei servizi dedicati alle scienze della vita; la grande importanza delle conoscenze localizzate negli atenei lombardi, nei centri di ricerca situati nel comprensorio urbano della città di Milano e nelle zone limitrofe; la presenza di un importante mercato di sbocco rappresentato da importanti ospedali, istituti clinici e centri oncologici milanesi diventati luoghi di eccellenza con lo svolgimento di attività di R&S nel red biotech.

La seconda regione italiana per importanza è il Lazio che ha sviluppato Il polo chimico-farmaceutico lungo l'asse Roma Sud-Pomezia-Aprilia-Latina. La Regione si posiziona al secondo posto nel ranking italiano per numero di imprese e fatturato generato nel settore delle biotecnologie farmaceutiche e per numero di addetti (15.000). Il Lazio detiene anche il primato dell'export (76% delle esportazioni hi tech), con un peso del 30% sul totale manifatturiero della regione. Molte imprese biotech sono filiali di grandi gruppi farmaceutici multinazionali (che si sono diversificate nel biotech) localizzate nel Lazio con i propri siti produttivi ed uffici commerciali per beneficiare degli incentivi dello Stato per lo sviluppo dell'area. A tal proposito, a titolo di esempio, è possibile citare Merck-Serono, multinazionale originata dalla fusione tra Merck, casa farmaceutica tedesca e Serono, società biotech svizzera, che negli anni Settanta ha localizzato in Lazio buona parte della propria attività di produzione. (Pisoni et al., 2010). Di recente l'azienda ReiThera, con sede a Castel Romano, in si è messa in evidenza per un vaccino genetico in fase avanzata per il Coronavirus (Sars-cov2) Per il trasporto del gene che codifica per l'antigene usa un vettore virale depotenziato ottenuto dallo scimpanzè. Altra azienda di punta è la Advent-Irbm di Pomezia che collabora con Astrazeneca e lo Jenner Institute dell'Università di Oxford per lo sviluppo di un vaccino genico RNA basato sulla iniezione diretta del gene spike trasportato dall'adenovirus per stimolare la produzione di anticorpi. Il programma di sviluppo include una fase di sperimentazione clinica con 30mila partecipanti ed anche una sperimentazione pediatrica. Il Lazio è, in Italia, la prima regione per incidenza del totale dell'export farmaceutico sul totale manifatturiero (40% del totale) e anche per valore assoluto delle esportazioni dell'industria farmaceutica (8,9 miliardi di €). La IRBM di Pomezia operativa dal 2010, insediata nell'ex stabilimento Merks, dispone di 22 mila metri quadrati di laboratori, collabora con il CNR e l'Università del Texas. Il valore della pro-

duzione ammonta a 48 milioni di € e realizza un utile di 5 milioni di € al netto delle tasse. Altra impresa importante è la Reithera, fa parte di Okairos fondata nel 2007 come spin-off della Merck, da Riccardo Cortese, medico napoletano, specializzato a Berkeley e AD della società, localizzata nel distretto tecnologico di Castel Romano ed acquistata nel 2013 da GlaxoSmithKline. Terza impresa è la Talis anch'essa insediata a Castel Romano. Fondata da Aurisicchio conta oggi 25, ricercatori fattura circa 2 milioni di € con ritmi di crescita annui a due cifre, collabora con gruppi come Novartis, Glaxo, Alfasigma e Janssen. E di recente è risultata prima nella selezione realizzata dall'agenzia Enea di 21 progetti innovativi in partnership. Tutte queste imprese sono impegnate nelle ricerche sui virus con interessanti risultati nel passato e gli interessi di ricerca sono or orientati al coronavirus. La terza regione farmaceutica italiana è la Toscana con oltre 7 mila addetti diretti e 4 mila nell'indotto (specie nel vetro e nella chimica). Il farmaceutico è tra i primi tre settori industriali a Firenze e Siena e tra i primi cinque a Pisa, con una presenza importante a Lucca. Vi hanno sede grandi imprese a capitale nazionale (tra cui Menarini, primo gruppo italiano, Kedrion, Abiogen, Molteni e Farmigea), imprese a capitale estero (Novartis-Chiron, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Baxter e Bayer) con produzioni di eccellenza a livello internazionale e un pool di Pmi particolarmente attive nella ricerca sui vaccini. In Toscana il comparto delle Scienze della Vita è composto da un network di 320 aziende e genera oltre 8 miliardi di euro di fatturato impiegando circa 19.000 addetti. Questa è la regione che investe maggiormente nel Biotech in Italia e si posiziona come terza regione nel ranking della farmaceutica italiana. Le principali agglomerazioni di aziende biotech sono localizzate intorno alle aree di Siena[32] Firenze e Pisa e si possono annoverare case farmaceutiche nazionali ed estere, assieme ad un tessuto di imprese di supporto quali parchi scientifici e tecnologici, università e centri di ricerca.

L'Emilia-Romagna è la quarta regione per importanza biotech, annovera circa 57 imprese che occupano 3500 addetti (concentrati maggiormente a Parma) e altri 6500 nell'indotto. Si trova inoltre il polo tecnologico dell'area di Mirandola: eccellenza internazionale nel Biomedicale. Qui aziende italiane e multinazionali co-producono innovazione in apparecchiature e prodotti per applicazioni terapeutiche e in macchine elettromedicali per dialisi, cardiochirurgia, depurazione, ossigenazione del sangue e trasfusione.

[32] Il polo senese ospita il Parco scientifico Toscana Life Sciences e il Dipartimento di Biologia molecolare dell'Università di Siena. Questo, assieme alla vicinanza di importanti realtà farmaceutiche nell'area (Novartis, Siena biotech), ha indubbiamente rappresentato un ottimo punto di partenza per lo sviluppo di altre attività in ambito life science. In particolare tramite Chiron (società biotech californiana acquisita da Novartis nel 2006) e gli ingenti investimenti in R&S effettuati nell'area, è stato possibile sviluppare ulteriormente una valenza internazionale, e soprattutto utilizzare importanti competenze nella ricerca e nella produzione industriale di alcune tipologie di vaccini, radicate nell'area da oltre un secolo.

Le imprese biotech piemontesi risultano essere concentrate intorno a Torino e Ivrea. In particolare vicino a Ivrea sorge il Bio-industry Park del canavese, un parco scientifico a orientamento bioindustriale e biotecnologico fondato nel 1998. In tale parco è insediato circa il 50% delle imprese biotech piemontesi tra le quali figurano 10 delle 15 NBF rilevate nella regione Piemonte. A testimonianza del collegamento esistente nel parco tra la ricerca universitaria e il mondo delle imprese, nel Bioindustry Park del canavese sono localizzati tre spin-off accademici e il Centro di eccellenza di Immagine Preclinica costituito dal Centro di Biotecnologia Molecolare dell'Università di Torino.

5.10 Misura della concentrazione regionale e redditività

Il rapporto fra concentrazione e redditività è uno degli argomenti centrali della economia industriale, pertanto si è cercato di sviluppare misure appropriate di verifica empirica della struttura correlabili ai risultati economici. I principi economici su cui si basano questi assunti sono: a) il minor numero di concorrenti agevola la ricerca di alleati con cui concordare alleanze per esercitare condotte collusive; b) le dimensioni si correlano con le economie di scala che generano vantaggi competitivi nei confronti dei concorrenti. In questo paragrafo si esamina la concentrazione regionale usando gli indici di concentrazione di Bain ed Herfindal, la curva di Lorenz e l'indice di Gini per misurare il grado di diseguaglianza della distribuzione del fatturato fra regioni. Si cercherà quindi di comprendere se esiste correlazione fra il grado di concentrazione e i risultati economici rappresentati dal fatturato. I principali fattori che caratterizzano il livello di concentrazione di un settore industriale e che sono alla base degli indici preposti alla sua misurazione sono: 1) la numerosità complessiva delle imprese operanti nel settore osservato; 2) la distribuzione dimensionale delle stesse. Per una rappresentazione della concentrazione adeguata all'interesse della ricerca, occorre selezionare la variabile in grado di: i) rappresentare al meglio la dimensione aziendale; ii) essere in grado di discriminare tra le imprese tenendo conto delle peculiarità del settore analizzato; iii) rapportare la concentrazione alle condotte delle imprese ed ai risultati i derivanti da tali condotte. Se l'interesse è rivolto all'occupazione la concentrazione viene analizzata secondo il numero di addetti; (impiegati; operai; ore di lavoro). Se l'interesse è maggiormente rivolto agli aspetti economici, la concentrazione sarà espressa in funzione del fatturato (variabile più frequentemente usata) dell'utile (o perdita) d'esercizio, del risultato della gestione caratteristica e del valore aggiunto.

Bain ha condotto una serie di studi sulla struttura della industria USA misurata con l'indice di concentrazione relativo poiché considera solo un numero limitato di imprese. La formula è:

(5.13) $$CRi = S_{i=1..n}\ si$$

dove si rappresentala quota del fatturato dell'impresa sul totale delle n imprese componenti il settore. Bain come indicazione del potere di controllo delle imprese ha proposto gli indici Cri che indica le prime 4, 8, 20 imprese maggiori per fatturato presenti nel settore in esame.

L'indice di Herfindahl Hirshman (HHI) è definito dalla somma dei quadrati delle quote di mercato di ciascuna impresa appartenente al mercato secondo la formula seguente:

$$HHI = S_{i=1..n}\ si^2 \tag{5.14}$$

dove si^2 è il quadrato della quota di ciascuna impresa riferita alla variabile strategica di riferimento (fatturato, valore aggiunto, numero di addetti ed altro). Questo indice segnala che le imprese di minori dimensioni contribuiscono in misura minore alla determinazione del valore di concentrazione. Poiché è calcolato su tutte le imprese l'indice è assoluto[33]. Se le imprese hanno tutte la medesima dimensione il valore di HHI = 1/n, dove n indica il numero di imprese del settore. Se esiste la massima disuguaglianza, (condizione di monopolio) HHI = 1: negli altri casi il campo di variazione è $1/n \leq HHI \leq 1$. La rappresentazione grafica della concentrazione si ha con la curva di Lorenz, le cui coordinate dei punti sono date dal numero di imprese e dal corrispondente fatturato espresse in % delle singole regioni. In sostanza sull'asse verticale sono riportati i valori corrispondenti alle percentuali cumulate del fatturato regionale. Sull'asse orizzontale sono riportate le percentuali regionali cumulate del numero di imprese: ad ogni impresa viene assegnato un valore pari a n/100 pertanto se 10 sono le imprese il valore % di ognuna è 100/10 = 10% ed ogni impresa è rappresentata da un tratto costante sull'ascissa equivalente al suo valore %. (Fig. 3.9). La curva di Lorenz descrive la distribuzione regionale del fatturato; tanto più si allontana dalla retta della perfetta equi-distribuzione che parte dall'origine del grafico ed ha una inclinazione di 45° tanto più il settore appare concentrato, quindi la distanza fra le due curve costituisce una misura del grado di disuguaglianza nella distribuzione del fatturato. Quanto più è ampia è l'area A, tanto maggiore è lo scarto dalla condizione di perfetta equi-distribuzione. I dati rendono possibile calcolare la sommatoria delle aree B che viene sottratta all'area del triangolo di equi-distribuzione il cui valore è sempre pari a 100 x 100/2 = 5000. L'area B è calcolata come somma dei vari trapezi che costituiscono la figura. È possibile fornire un indice della disuguaglianza, detto indice di Gini, dato dal rapporto

[33] Un'impresa con una quota del 40% del fatturato (indice di Bain) corrisponde al valore di HHi di 1600/10000 = 16 (16%) ed il rapporto fra HHi e Bain è pari a 16/40 = 0,4. Un'impresa con quota del 2% del fatturato corrisponde al valore di HHi di 4/10000 = 0,0004 = 0,04% ed il rapporto fra HHi e Bain è pari a 0,04/4= 0,01. In termini ponderali l'impresa con indice di Bain del 40% pesa 40 volte di più dell'impresa con indice di Bain del 2%.

tra l'area A e l'area del triangolo A+B, che assume un valore compreso tra 0, corrispondente alla perfetta equi-distribuzione (essendo A = 0) ed 1 che segnala la massima disuguaglianza essendo il valore di A pari a 5000. Per costruire la curva di Lorenz si predispone:

1) in ordine crescente il fatturato di ogni regione;
2) si trasforma il valore assoluto del fatturato in valore % dividendo il fatturato regionale per il fatturato totale in modo che il totale del fatturato e delle imprese sia pari a 100;
3) si calcola il valore % di ogni regione pari a 1/18 = 5,5%; il valore finale è pari a 100;
4) si riporta sull'asse verticale il valore % cumulato del fatturato e sull'asse orizzontale il valore cumulato % delle imprese;
5) si disegna la retta di equi-distribuzione i cui punti individuano la coincidenza fra % fatturato e % imprese;
6) si calcola l'area B come somma delle aree sottostanti la curva di concentrazione e si determina il valore dell'area A come differenza fra l'area del triangolo sotteso dalla retta di equi-distribuzione pari a 100 * 100/2 = 5000 e la somma delle aree corrispondenti all'area B;
7) si calcola l'indice di Gini dato da A / (A + B) (Fig. 5.4).

Regioni	*Valore % cumulato*		*Retta Equidist.*
	Imprese	*Fatturato*	
Molise	0,86	0,01	0,00
Umbria	1,72	0,02	5,88
Altre reg	2,74	0,03	11,76
Liguria	4,12	0,04	17,65
FVG	9,26	0,05	23,53
Sicilia	12,18	0,08	29,41
Abruzzo	13,04	0,68	35,29
Marche	15,09	1,68	41,18
Trentino	17,50	2,69	47,06
Campania	23,33	4,69	52,94
Veneto	31,39	7,70	58,82
Piemonte	40,31	11,70	64,71
Puglia	42,88	15,71	70,59
Sardegna	45,28	20,77	76,47
Emilia	55,06	30,80	82,35
Toscana	62,26	46,84	88,24
Lazio	72,21	67,91	94,12
Lombardia	100,00	100,00	100,00
Indice di Gini: A/(A+B) = 0,26			
Indice Bain C4 = 79,22			
Indice HHI = 0,190			

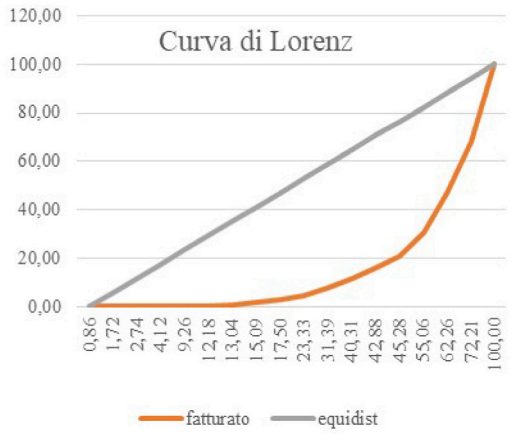


Figura 5.4. Struttura regionale: calcolo della curva di Lorenz e dell'indice di Gini su dati riferiti all'anno 2016. Fonte elaborazioni proprie su dati di fonte BiolnItaly

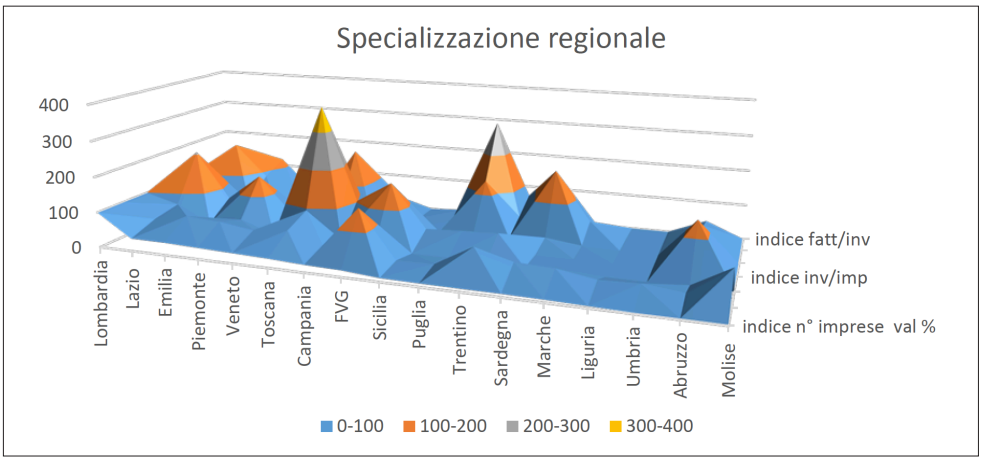


Figura 5.5. Variabili caratterizzanti la specializzazione regionale

Il valore dell'indice di Gini oscilla in teoria nel range compreso tra 0 (perfetta equi-distribuzione) ed 1 (concentrazione estrema). Il valore rilevato pari a 0,26 segnala una non elevata concentrazione regionale del fatturato. La distribuzione asimmetrica del fatturato risulta evidente essendo realizzato per l'80% in quattro regioni dove sono attivi i cluster più produttivi e meglio strutturati mentre le altre 14 regioni, dove operano circa la metà delle imprese biotech, riescono a produrre solo il 20% del fatturato. Le asimmetrie dei livelli di produttività regionale sono confermate dagli indici %fatt/%imp e %fatt/%inv. Infine si può osservare che l'indice di HHI per misurare la concentrazione del fatturato di tutte le regioni, le cui quote di fatturato sono convertite in valori % per ottenere un valore finale HHI = 100, con andamento simile alla % cumulata del fatturato. In particolare le prime 4 imprese, assumendo come indicatore il fatturato, rappresentano il 96% del totale mentre l'indice di Bain si attesta al 79%. Vale la pena commentare l'indice composito calcolato su diverse variabili strutturali ed economiche riportate nella Fig. 5.4. Come si può notare il ranking delle regioni subisce solo una piccola variazione ma la distanza fra le regioni muta. La Lombardia è sempre al top del ranking con valore pari a 100, segue il Lazio a 66, la Toscana a 52, l'Emilia a 31, il Piemonte a 15 e il Veneto a 10. In figura 3.10 si riporta la rappresentazione grafica delle variabili trasformate in numero indice (Lombardia = 100) caratterizzanti la specializzazione regionale biotech.

5.11 Il rapporto fra struttura e profittabilità: un'analisi econometrica

Una delle ipotesi dell'economia industriale ipotizza l'esistenza di un legame fra struttura e profittabilità assumendo che, la forte eterogeneità nelle dimensio-

ni delle imprese di questo settore, favorisca l'istaurarsi di condotte collusive fra le maggiori imprese dell'industria. Il risultato è la realizzazione di extra profitti simili a quelli realizzati in condizioni di oligopolio collusivo proporzionali al grado di concentrazione del mercato. Tuttavia l'esistenza di un rapporto causale fra concentrazione, collusione, condotte oligopoliste e profittabilità rimane una ipotesi con fondamenti teorici piuttosto labili e le analisi empiriche condotte in più settori manifatturieri non hanno portato a risultati conclusivi alla conferma della ipotesi di un nesso causale. Demsetz (1973) pone l'accento sull'efficienza assumendo che le grandi dimensioni comportino vantaggi di costi dovuti alla migliore gestione aziendale. Afferma inoltre che le barriere all'entrata crescono con la complessità dei processi produttivi e le imprese di maggiori dimensioni dispongono delle risorse di capitali necessari per realizzare impianti di dimensioni maggiori ed hanno accesso a mercati in grado di garantire il livello di produzione richiesto per ottenere la DOM[34]. Collins e Preston (1969), hanno trovato significative correlazioni fra la concentrazione delle prime quattro imprese ed il margine prezzo-costo come indicatore della efficienza allocativa del mercato (1 = perfetta allocazione), per margini molto alti i profitti sono considerati anomali in genere realizzati in condizioni di elevata concentrazione. È stato stimato con metodo della regressione lineare (OLS), la relazione fra la variabile dipendente ovvero il margine prezzo-costo (PCM) e le seguenti variabili indipendenti: i) rapporto di concentrazione delle prime quattro imprese; ii) indice di dispersione geografica (per considerare le industrie che avevano rapporto con mercati regionali o locali); iii) rapporto capitale/output (per evidenziare il ruolo del capitale nella produttività). I risultati hanno confermato l'effetto statisticamente significativo della concentrazione sui margini prezzo-costo, un risultato che era consistente anche rispetto all'introduzione di altre variabili esplicative nell'equazione. I risultati di stima ottenuti sono riportati di seguito:

$$PCM = 19{,}54 + 0{,}096CR - 0{,}029GD + 0{,}092\ K/O; \qquad R^2 = 0{,}19 \tag{5.15}$$

Gli effetti della concentrazione (CR) e dell'intensità del capitale (KO)[35] sui

[34] Gli impianti che operano nel settore farmaceutico sono un'espressione di questa complessità. La messa a punto di un prodotto performante può superare i dieci anni e richiedere anche due miliardi di euro, un periodo lungo e infruttuoso che obbliga gli investitori a chiedersi quali saranno le strategie da mettere a punto una volta che il prodotto raggiungerà il mercato a partire dal prezzo del prodotto, assumendo che la durata del brevetto sarà di venti anni, dalle operazioni borsistiche per valorizzare il capitale aziendale alle operazioni di fusione e acquisizione.

[35] Il Capital/output ratio è il rapporto capitale-prodotto calcolato dividendo il valore contabile lordo dello stock. Il rapporto capitale-rendimento è calcolato dividendo il valore contabile lordo delle attività al 31 dicembre 1963, per il valore totale del 1963. Ciò che emerge con chiarezza nell'analisi di Collins e Preston è che la concentrazione è significativamente associata alle differenze interindustriali dei margini di costo-prezzo, indipendentemente dal rapporto capitale/prodotto ed altre variabili prese in considerazione ed è particolarmente evidente quando il rapporto è riferito alla

margini prezzo-costo (PCM) sono significativi al livello dell'1% mentre la dispersione geografica (GD) ha l'atteso segno negativo ed è significativa al 5%. I risultati suggeriscono che la concentrazione comportava un piccolo ma significativo effetto sui margini prezzo-costo con una differenza del 5% tra un'industria con rapporto di concentrazione del 20% ed una industria con rapporto di concentrazione del 70%.

Tabella 5.9. Margine medio prezzo-costo e capitale/prodotto per 417 industrie manifatturiere a 4 cifre in USA. Fonte: Collin & Preston, dati USA

Tasso di Concentrazione % prime 4 imprese	*N° di industrie*	*Margine medio prezzo/costo*	*Margine medio capitale/prodotto*
1-10	20	23,3	26,5
11-20	79	21,8	26,9
21-30	76	24,0	32,7
31-40	79	24,2	34,5
40-50	49	23,8	37,7
51-60	41	26,7	37,9
61 -70	32	28,5	44,2
71 -80	18	29,0	49,8
81-90	11	38,0	51,8
91-100	12	30,2	57,7
Media		24,9	35,6
Totale	417		

5.12 Stima del modello econometrico per l'industria biotech italiana

Seguendo l'approccio suggerito da Collins e Preston, si sono utilizzati dati diversi da quelli usati nelle stime USA, per i metodi di rilevamento, per il contenuto delle informazioni disponibili e per l'obiettivo di analizzare la performance della industria biotech. Tale stima ha richiesto notevoli adattamenti a causa della carenza di dati richiesti usando le serie storiche dei dati riportati nei

concentrazione delle prime 4 imprese. Questo risultato può essere di un certo interesse nel contesto dell'industria biotech italiana quando ci si riferisce alle imprese che operano nel settore farmaceutico e dipendono da multinazionali che in virtù delle loro dimensioni occupano aree di mercato rilevanti. Fonte di dati sul valore contabile lordo delle attività: U.S. Bureau of the Census, US Census of Manufactures, 1958, vol. I; Statistiche riassuntive (i dati sono stati stimati sulla base di totali a tre cifre quando non disponibile le industrie a quattro cifre). Fonte di dati sul valore delle spedizioni: Stati Uniti Congress, Senato, sottocommissione per l'antitrust e i monopoli, Comitato per la magistratura, rapporti di concentrazione nell'industria manifatturiera, 1958, parte I, 87° Cong., 2nd Sess., 1962, Tabella 2. 1963 Capital-Output Ratio.

rapporti annuali BioinItaly di Assobiotech. Le variabili utilizzate nel modello sono discusse di seguito:

1) Il margine prezzo-costo. La difficoltà maggiore consiste nella mancanza di dati su prezzi e costi. Come proxy del rapporto (P-C)/P è stato calcolato il fatturato regionale meno i costi totali medi diviso per il fatturato stesso. I costi fissi sono stati stimati sugli investimenti maggiorati di un coefficiente variabile in funzione del fatturato regionale per impresa in modo da tener conto degli effetti di scala degli impianti che variano in misura rilevante da regione a regione. I costi variabili sono stimati assumendo una progressione lineare in funzione del fatturato totale. Dalle osservazioni condotte si è assunto il valore del coefficiente pari a 0,3.
2) L'indice di concentrazione (HHI), è stato calcolato sulla quota si^2 del fatturato di ogni regione sul fatturato totale.
3) La dispersione geografica (GEO) deriva dalla somma della differenza assoluta fra % valore regionale e % di popolazione nella regione[36].
4) Il rapporto K/O originariamente misurato dal rapporto fra il valore del capitale azionario (book value) e il valore del prodotto commercializzato. Poiché non si dispone di misure di stock, il capitale è stato ricavato dalla capitalizzazione degli investimenti regionali e dal valore del fatturato regionale.
5) Variabile dicotomica: viene introdotta per tener conto della diversità di sviluppo fra i due cluster: il primo cluster ingloba la Lombardia, il Lazio, l'Emilia, il Piemonte, la Toscana e il Veneto che rappresentano rispettivamente il 64,5% delle imprese e l'84% del fatturato totale; nel secondo cluster ricadono tutte le altre regioni. I risultati del modello, riportati in Tab. 5.10, permettono di giungere alle seguenti considerazioni: i segni delle variabili coincidono con quelli stimati da Collins e Preston, mentre i valori dei coefficienti sono fortemente significativi solo per la variabile concentrazione HHI (t = 6,23).

[36] Calcolo dell'Indice dispersione geografica (Collins&Preston, 1958). Tale indice tiene conto del commercio svolto a livello regionale quale variabile esplicativa (valore atteso del segno: negativo). Metodo 1 - l'indice di dispersione geografica è stato calcolato da Collins&Preston nel 1958 come segue: i) rilevazione della percentuale di valore aggiunto totale realizzato in ciascuna delle quattro regioni censite; iii) calcolo della % di popolazione in ciascuna delle 4 regioni censite. L'indice di dispersione geografica per ciascuna industria è ottenuto dalla somma della differenza assoluta tra la percentuale di valore degli scambi realizzati dagli stabilimenti in ciascuna regione e la percentuale di popolazione residente in quella regione. Maggiore è la dispersione geografica minore è il valore numerico dell'indice. Metodo 2 - l'indice di dispersione geografica nel 1963 è stato calcolato come segue: viene rilevata la percentuale di valore aggiunto realizzato da ciascun stabilimento nel 1963 di ciascuna industria a quattro cifre nelle quattro regioni censite. Viene inoltre rilevata la percentuale di valore aggiunto totale rappresentato da ciascuna regione censita. L'indice di dispersione geografica per ogni industria è dato dalla sommatoria delle differenze assolute tra la percentuale del valore aggiunto realizzato dagli stabilimenti in ciascuna regione e la percentuale del valore totale del manifatturiero realizzato in quella regione. Anche in questo caso maggiore è la dispersione geografica e minore è il valore numerico di questo indice. Le tre operazioni per il calcolo dell'indice sono: 1. (%fatt reg/%stab regione) – (%fatt reg); 2. % pop regionale; 3. differenza 1 - 2.

Questo risultato è importante in quanto alla concentrazione si attribuisce la capacità di influenzare la formazione dei prezzi e quindi il margine p-c/p. La debolezza delle altre variabili esplicative può essere dovuta alla evidente struttura dicotomica della industria biotech che evidenzia la capacità di un settore in grado di generare profitti solo in alcune parti del paese.

Tabella 5.10. Risultati della stima del modello regionale biotech

Coefficients[a]							
Model	*Unstandardized Coefficients*		*Standardized Coefficients*	*t*	*Sig.*	*Collinearity Statistics*	
	B	*Std. Error*	*Beta*			*Tolerance*	*VIF*
(Constant)	,208	3,343		,062	,951		
HHI-fatt	6,973	1,119	,991	6,230	,000	,397	2,518
GEO	-,156	,494	-,055	-,316	,757	,328	3,052
K/out	,028	,151	,019	,188	,854	,955	1,047
dicot	-6,281	4,698	-,183	-1,337	,206	,536	1,864
a. Dependent Variable: PCM		DW= 2,66	R2=,84	F = 21,86			

La variabile GEO ha il segno atteso sebbene il suo valore esplicativo sia inferiore alla concentrazione e lo stesso risultato si ottiene con la variabile K/Out il cui segno positivo può essere accettato come un contributo positivo. Infine la variabile dicotomica distinguendo fra i due gruppi di regioni contribuisce a migliorare il contributo delle variabili introdotte nel modello.

5.13 Analogie fra sviluppi biotech regionali

La presenza nel modello della variabile dicotomica calcolata attraverso l'osservazione empirica della distribuzione regionale del fatturato e delle imprese permette di affrontare questo argomento. In modo più rigoroso essa viene esaminata utilizzando le componenti principali, tecnica utilizzata nell'ambito della statistica multivariata per chiarire l'importanza delle regioni, nel nostro caso, attraverso il loro contributo alla varianza usando le variabili esplicative inserite nel modello econometrico. Le componenti principali forniscono una spiegazione alternativa della variabilità osservata con il pregio di descrivere il fenomeno mediante dimensioni fra loro non correlate e ordinate in termini della loro importanza nella spiegazione. Questo permette, con maggiore o minore successo nei vari casi, di: i) ridurre il numero di variabili considerate, scartando le ultime componenti principali (laddove si ritenga trascurabile il loro contributo alla spiegazione della variabilità osservata); ii) interpretare il fenomeno oggetto di studio, mediante un'opportuna interpretazione delle componenti principali che non sono state scartate.

Tabella 5.11. Matrice di correlazione dello sviluppo biotech fra le regioni italiane più importanti per la industria biotech

		Lombardia	Lazio	Emilia	Piemonte	Veneto	Toscana	Campania	FVG	Sicilia	Puglia	Trentino	Sardegna	Marche	Liguria	Umbria	Abruzzo	Molise
Correlation	Lombardia	1,000	,663	,748	,165	,544	,451	,189	-,083	,475	,735	,130	,555	,338	,810	,773	-,033	,789
	Lazio	,663	1,000	,928	,523	,772	,932	,535	,183	,717	,936	,411	,984	,867	,714	,550	,243	,253
	Emilia	,748	,928	1,000	,599	,899	,857	,591	,216	,786	,953	,473	,920	,750	,887	,768	,261	,463
	Piemonte	,165	,523	,599	1,000	,856	,756	,992	,893	,912	,628	,976	,604	,976	,612	,648	,905	,311
	Veneto	,544	,772	,899	,856	1,000	,828	,852	,550	,950	,894	,759	,817	,945	,901	,838	,582	,470
	Toscana	,451	,932	,857	,756	,828	1,000	,757	,494	,823	,874	,669	,956	,832	,641	,533	,542	,183
	Campania	,189	,535	,591	,992	,852	,757	1,000	,892	,937	,658	,975	,614	,974	,627	,647	,913	,313
	FVG	-,083	,183	,216	,893	,550	,494	,892	1,000	,702	,284	,960	,257	,784	,298	,438	,995	,257

La matrice di correlazioni suggerisce l'affinità fra le varie regioni (Tab. 5.11). Dagli indici si evince che l'industria biotech della Lombardia ha forti affinità con Lazio, Emilia, Puglia, Liguria, Umbria e Molise; minore affinità con Veneto Toscana, Sicilia, Sardegna e scarsa affinità con Piemonte, Campania, FVG Trentino Abruzzo. Ciò dimostra che la contiguità territoriale non sempre significa anche somiglianza fra le traiettorie di sviluppo biotech e questo si evince dalle diverse caratteristiche dei cluster analizzati in precedenza. Il cluster biotech lombardo è diversificato con un peso rilevante del settore biomedicale-farmaceutico rispetto all'agroalimentare e ambientale e con un forte apporto di R&S da parte del sistema universitario lombardo. Presenta forti affinità col Lazio ed Emilia che hanno simili caratteristiche e meno affinità col Piemonte e col Veneto il cui sviluppo biotech è maggiormente focalizzato sullo sviluppo di bio tecnologie per la PMI le cui attività sono orientate al microbiologico con innovazioni biotech introdotte in microrganismi destinati a fermentazioni. A conferma del risultato emerge che le prime due regioni Lombardia e Lazio spiegano il 93% della varianza e si pongono in posizione leader ben superiore rispetto alle rimanenti regioni (Tab. 5.12). In Lombardia il modello di sviluppo è tipico di un cluster tipo hub che si sviluppa autonomamente in base alla forza propulsiva della conoscenza diffusa da istituzioni di eccellenza di cui usufruisce una imprenditoria di buona preparazione professionale e la disponibilità di finanziamenti da parte di venture capitalist. Lo sviluppo d'impresa è supportato specie nella fase iniziale, dai servizi dei parchi scientifici e tecnologici a conferma che il modello di sviluppo della industria biotech è garantito dalla presenza di una rete capillare in cui la scienza scambiata fra partner con interessi complementari e viene tradotta in tecnologie abilitanti capaci di generare innovazioni di buon livello e d'interesse commerciale. Dei 24 parchi tecnologici presenti in Italia e registrati dall'Apsti, l'Associazione parchi scientifici e tecnologici, ben cinque hanno sede in Lombardia (Kilometro Rosso, Comonext, Parco Tecnologico Padano, Polo Tecnologico Di Pavia, Bergamo Sviluppo). A livello internazionale la Lombardia è integrata nell'Alps Bio Cluster assieme a Piemonte, Rhone Alpes Svizzera Occidentale Tirolo e Baviera per sviluppare il settore biomedicale. Il network è completato dalla partecipazione al cluster nazionale Alisei; queste

collaborazioni consentono di approciare l'innovazione con una serie di attività che vanno dallo scouting tecnologico, al technology management al matching tecnologico supporti alla ricerca on finanziamenti pubblici e privati per la cogestione del rischio, analisi di mercato, business development, brand positioning, la ricerca di opportunità di business e partner, soft landing sul mercato[37]. In Lombardia il sistema produttivo culturale cresce del +7,3% per quanto riguarda il valore aggiunto e del +7,5% relativamente all'occupazione, confermando la leadership lombarda nei settori dell'Innovazione, ricerca scientifica, pubblicazione brevetti, numero di occupati, sviluppo di startup.

Nella regione Lazio l'effetto traino del biotech è alimentato da forti finanziamenti pubblici mentre appare più debole la componente imprenditoriale. La composizione regionale mette in risalto ancora una volta l'importanza di Roma all'interno del quadro dell'economia laziale e la sua abilità di attrarre grandi imprese che promuovo lo sviluppo distrettuale e locale in genere. (let 109- cluster-distretti). Dall'analisi di questi dati emerge che il biotech italiano è fortemente incentrato su due regioni: Lombardia e Lazio, la prima con un potenziale di sviluppo dato da una regione bene integrata in un network internazionale capace di forti sviluppi attraverso imprese già insediate attivamente impegnate nella R&I come dimostra il numero di brevetti prodotti. Il Lazio è caratterizzato da un hub biofarmaceutico che si estende da Pomezia, Aprilia, fino a Sabaudia e Latina dove sono insediate 121 imprese con 15.500 addetti diretti e 6mila indotti che realizzano 9 miliardi di esportazioni l'anno, un terzo del totale dell'export del settore italiano.

Tabella 5.12. Varianza spiegata dalle prime sette regioni

		Initial Eigenvalues[a]		
	Component	Total	% of Variance	Cumulative %
Raw	1	922,872	59,452	59,452
	2	524,633	33,797	93,249
	3	84,889	5,469	98,717
	4	16,359	1,054	99,771
	5	3,370	,217	99,988
	6	,137	,009	99,997
	7	,043	,003	100,000

5.14 Considerazioni di sintesi

Il settore biotech italiano presenta una spiccata concentrazione regionale e forti disomogeneità per tipologie d'impresa (vedi criteri di classificazione), per sottosettori, per prodotti/processi produttivi realizzati, per strategie di business

[37] Vedi Cantù C., (2013), innovazione e prossimità relazionale. Il contesto dei parchi scientifici, F. Angeli.

adottate, performance ottenute e strutture complementari di sviluppo. L'analisi economica parte dalla premessa che le imprese del settore svolgano in genere attività caratterizzate da una cospicua componente immateriale data dalla conoscenza scientifica multidisciplinare, incorporata nei prodotti/processi realizzati, spesso sviluppati su piattaforme multiprodotto/multiservizio e commercializzati secondo modelli di business diversificati. La pervasività delle biotecnologie si evince dal numero di applicazioni che vanno dalla salute umana alla biologia, alla chimica fine, all'ambiente, all'energia, al settore veterinario e zootecnico, al settore agroalimentare ed altro. Le imprese che operano nel sotto-settore rosso dedicato alla salute dell'uomo (295), rappresentano oltre la metà delle imprese biotech italiane (52%). Le imprese dedicate alla R&S biotech rosse sono 183, di cui 161 a capitale italiano, impegnano il 75% o più dei propri costi totali di ricerca in attività biotech. Il comparto salute genera una quota preponderante del fatturato, corrispondente a oltre 8 miliardi e mezzo di € (74% del totale) a fronte di più alti investimenti (91%) e di una maggiore quota di addetti (76%) impiegati in R&S biotech. La forte propensione alla ricerca è evidenziata da 314 progetti presenti nella pipeline italiana, di cui 80 circa in fase di discovery, 145 in fase di sviluppo preclinico e 90 in sviluppo clinico. Nel sotto-settore industria e ambiente operano 162 imprese biotecnologiche, corrispondenti al 28% del totale delle imprese. Il fatturato del settore sfiora i 2 miliardi di euro, registrando una crescita del 16% per le imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano rispetto a quanto rilevato per il 2017. L'applicazione di queste tecniche biotecnologiche può permettere di innovare settori maturi come quelli delle materie prime, della produzione di energia e intermedi aderendo ai principi di sostenibilità ambientale, economica e sociale che sono propri della bioeconomia. Le imprese che operano nel sottosettore agricoltura e zootecnia sono 50 (9% del totale), tutte caratterizzate da un rilevante impegno in attività di R&S. L'80% delle imprese totali sono classificabili come piccole o microimprese. Il fatturato del settore sfiora i 900 milioni di euro. Il 2017 ha visto una significativa apertura della ricerca pubblica italiana, che si sta impegnando in un vasto e ben focalizzato piano di ricerca e sviluppo basato sulle più avanzate biotecnologie applicate al miglioramento genetico vegetale (Plant Breeding Innovation). Un sottosettore emergente definito GPTA rappresenta la parte più innovativa delle applicazioni biotech poiché legato alle conoscenze scientifiche omiche coniugate alle Tecnologie Abilitanti (KET). Sono 65 le imprese che lavorano in questo sottosettore, corrispondenti all'11% del totale delle imprese biotecnologiche in Italia. Sono realtà che svolgono attività di ricerca di base, con particolare prevalenza nell'utilizzo delle tecnologie «omiche» (genomica, proteomica, metabolomica, trascrittomica, altro) e nell'analisi dei Big Data mediante approcci bio-informatici. A seguito della rapida diffusione ed adozione di queste tecnologie si ha: i) un esteso effetto di fertilizzazione dell'intero settore (spillover effect) favorita da un

sistema relazionale che incrementa la performance della catena del valore. Gli ambiti scientifico-disciplinari tipicamente condivisi dalle biotecnologie sono le scienze naturali, le scienze chimiche, la bioinformatica, le scienze omiche, la PCR, la ICT, le KET, le HTS, il NGS, il CRISP integrate con conoscenze di fisica, statistica, bioinformatica e l'economia in senso lato si integrano per formare un insieme di conoscenze che rappresentano un nuovo contesto disciplinare in cui la conoscenza di funzioni biologiche diventa funzionale a sviluppare tecnologie abilitanti con applicazioni innovative dei settori delle biotecnologie bianche, rosse, verdi in grado di produrre utilità e valore economico.

Data l'ampia varietà delle tipologie d'impresa che operano in questo settore, si tende a definire la loro area di specializzazione piuttosto che il settore produttivo di appartenenza. I due aspetti caratterizzanti sono: i) la posizione all'interno dei sistemi innovativi, dove sono impiegate per realizzare tecnologie e prodotti, rimanendo connesse al mondo delle conoscenze scientifiche che alimentano il cambiamento tecnologico; ii) le trasformazioni organizzative indotte dal legame di dipendenza che viene a crearsi tra le diverse imprese biotech impegnate nella ricerca scientifica, nelle tecnologie e nei mercato e dalle contaminazioni tra produttori di conoscenze scientifiche e feedback con altri agenti presenti nella catena ricerca-produzione-mercato. La efficacia di queste interazioni influenza il differenziale competitivo e giustifica le forme ibride d'impresa evidenziate da collaborazioni fra piccola impresa spesso fondata da ricercatori inadeguata secondo i principi della economia industriale ad affrontare competitivamente i mercati biotech, ma con un ricco bagaglio di know how che rappresenta un potenziale innovativo per la grande impresa dotata di capacità manageriali e di immagine utile per strategie commerciali estese su ampie aree di mercato. Il fallimento di molte start up si spiega con carenze dovute al mancato sviluppo di artefatti di ricerca scientifica di base con buone possibilità applicative verso uno stadio evolutivo più avanzato. Si lamenta anche la mancanza di competenze, capacità gestionali, di mercato, risorse finanziarie inadeguate a sostenere gli stadi successivi di sviluppo della catena del valore. Grandi imprese con maggiore dotazione di risorse tecniche, manageriali e finanziarie, sono in grado di sfruttare meglio le condizioni di spinta tecnologica secondo lo schema: ricerca teorica-ricerca applicata-sviluppo tecnologico-produzione-mercato per aumentare il traino della domanda. Questo modello giustifica lo sviluppo delle alleanze tra case farmaceutiche tradizionali e le PMI che operano nella biotecnologia con le seguenti motivazioni: le piccole imprese di biotecnologie che hanno fondato start-up hanno bisogno di competenze e risorse aggiuntive per commercializzare con successo i loro prodotti che possono ottenere dalle grandi aziende farmaceutiche per sviluppare prove cliniche, accedere ai canali di distribuzione, sviluppare le attività di marketing (Teece, 1986; Arora e Gambardella, 1990). La coesistenza fra piccole e grandi aziende nel settore biotech è dovuta ai loro ruoli

complementari nella catena di trasmissione e nella rapidità di elaborazione di input immateriali ad elevato valore aggiunto.

La diffusione asimmetrica delle conoscenze e degli adattamenti alle tecnologie spiegano le inefficienze dei mercati causate da condotte non concorrenziali di imprese che grazie a vantaggi competitivi acquisiti dalla distribuzione ineguale delle risorse di capitale e lavoro sono riuscite ad imporre le loro strategie di price leadership disponendo di un certo potere di condizionare l'attività di mercato. Questi modelli elaborati nelle teorie di economia industriale sono impostati sulla crescita dimensionale e sulle economie di scala corroborati dal modello a 5 forze di Porter che specifica l'effetto di variabili quali le scelte dei clienti, la differenziazione dei prodotti, i fattori strategici dell'effetto traino della domanda e la razionalizzazione dei processi produttivi che procurano la spinta alla innovazione ed alla differenziazione dei prodotti, facilitando l'entrata in attività ad elevati rendimenti di mercato. A partire dagli anni '70 con l'avvento delle prime imprese che utilizzano la tecnologia del DNA ricombinante, si verifica ciò che Arrow definisce il paradosso della informazione. La conoscenza scientifica viene considerata un bene pubblico, una "commodity" costosa da produrre ma di libero accesso in quanto realizzata con finanziamenti pubblici destinate ad istituzioni didattiche e di ricerca pubbliche, la cui mission consiste nel trasferire e convertire la conoscenza in tecnologia fruibile dalle imprese che se ne servono per migliorare la loro posizione di mercato. A differenza di altri beni pubblici, lo stock di conoscenza non diminuisce con l'uso, ma al contrario si accresce a seguito della crescita delle informazioni per l'effetto vintage.

La ricerca scientifica causa rendimenti crescenti della produzione poiché l'enorme quantità di dati di natura biologica, decodificata e trasformata in informazioni utili è accresciuta dagli sviluppi di diverse tecnologie fra loro connesse. Nelle applicazioni, vengono coinvolte le tradizionali procedure di modellizzazione delle dinamiche cellulari, interpretate secondo le moderne scienze omiche (Harvey e McMeekin, 2002). A partire dagli anni '80 vengono sviluppati modelli non lineari che inaugurano il terzo e quarto stadio dello sviluppo industriale caratterizzato dalla diffusione di tecnologie derivate dalla ICT, fra cui intelligenza artificiale, internet of things (IOT), cloud compounding, automazione dei processi sperimentali (robotica e intelligenza artificiale), data processing, bioinformatica che accelerano la diffusione degli sviluppi scientifici. La integrazione fra ICT e tecnologie omiche sviluppata tramite le reti danno vita a nuovi modelli organizzativi che facilitano la conversione della scienza in attività d'impresa il vero aspetto innovativo della industria biotech. Vengono così elaborati modelli di tipo dinamico quali "cupolino" e "system integration networking" più appropriati a spiegare le conseguenze della innovazione "science based" partendo dalle assunzioni che l'innovazione biotech è il risultato di processi multidisciplinari ad elevato contenuto immateriale, ad innova-

zione continua che richiedono una estensione del networking. Questi processi d'integrazione intra ed interaziendale, facilitano la diffusione delle tecnologie ICT con intervento di reti internet ad elevata capacità di trasmissione ed elaborazione dati in informazioni utili a processi decisionali complessi. La non linearità dello sviluppo biotech è evidenziato da svariati effetti feedback delle innovazioni sulle tecnologie e sulle forme organizzative d'impresa orientate al business sollecitati da gestioni manageriali che orientano l'impresa verso la realizzazione di utili che fanno parte della loro remunerazione. La strategia innovativa assegna importanza al cambiamento e all'apprendimento organizzativo, influenzata da tre fattori responsabili delle capacità dinamiche di sviluppo: i) efficienza/efficacia dei processi manageriali ed organizzativi dell'impresa; ii) posizione competitiva dell'impresa rispetto allo stato della tecnologia capacità di assorbimento che influenza l'attrattività dei prodotti/processi/servizi realizzati; iii) traiettorie di sviluppo biotecnologico, fattore esogeno catturato dalla abilità e dalle competenze manageriali dell'impresa. L'apprendimento interno è caratterizzato da: i) sviluppo di conoscenza, attraverso attività di ricerca e sviluppo, verifica dei risultati, realizzazione di progetti, prototipi, riunioni fra staff di ricercatori, partecipazione a convegni e progetti di ricerca, affinamento delle proprie capacità professionali con competenze di laboratorio e l'aggiornamento effettuato con l'analisi della letteratura scientifica; ii) apprendimento esterno realizzato col contatto fra concorrenti esterni tramite processi di spillover interindustriale; relazioni con partner esterni (università, enti di ricerca, partner tecnologici ed altro, da/con fornitori, da/con clienti; relazioni orizzontali; infrastrutture di R&S. Nel contesto nazionale il trend evidenzia la diffusione di forme ibride d'impresa realizzate tramite collaborazioni fra più imprese per mezzo di reti, cluster, consorzi, partnership, licenze, integrazioni ed altre forme di collaborazione supportate da tecnologie informatiche che si rivelano lo strumento più adeguato a sostenere il ciclo ricerca-tecnologia-mercato. Questo ciclo è l'espressione dell'approccio top-down a cui si affianca l'approccio bottom up delle piccole imprese spin off e start up che approfittano della maggiore flessibilità organizzativa e della condivisione delle risorse e conoscenze delle grandi imprese per accelerare lo sviluppo delle nuove tecnologie e la collaborazione con partner di mercato maggiormente attrezzati nella valorizzazione commerciale dei prodotti. Con questo approccio paradigmatico, lo schema ricerca-tecnologia-mercato si è evoluto molto più rapidamente, accelerando i tempi di realizzazione di prodotti biotech con le caratteristiche richieste dal mercato, (Kline e Rosemberg, 1986). In prospettiva si rileva un atteggiamento più positivo nei confronti del biotech da parte di investitori ed imprenditori. Investimenti pubblici e privati mettono a disposizione finanziamenti con un avanzamento scientifico rapido ed efficiente tanto nella ricerca di base quanto nelle applicazioni nei diversi settori di sviluppo biotech. Dal punto di vista della

ricerca e del trasferimento industriale le prospettive e i dati sono ottimi: 8 dei 10 farmaci più venduti al mondo derivano dalla ricerca biotech e molti processi ad alta tecnologia come la microfiltrazione tangenziale e la cromatografia tangenziale si sono velocizzati passando dal richiedere ore di tempo a pochi minuti. Tecnologie tradizionali come l'integrazione casuale o la down-regulation tramite RNA sono state sostituite con approcci più efficienti che, hanno ridotto il tempo richiesto per lo sviluppo di una linea cellulare, da un anno a soli tre mesi. Economicamente, sono cresciuti i finanziamenti diretti, da parte dell'Unione Europea con 3,8 miliardi di euro stanziati all'interno del programma Horizon 2020, attraverso partnership tra il settore privato e quello pubblico, spinte da promettenti interessi finanziari. In quest'ultimo caso rientrano, con l'obiettivo di sviluppare la catena industriale a supporto della ricerca, altri 3,7 miliardi di euro in arrivo tra il 2014 e il 2020 dal Bio-consorzio europeo. E a tutto ciò va aggiunto il risparmio garantito da costi di produzione in costante calo e da tempi di sviluppo dei prodotti sempre più rapidi.

5.15 Competenze e vantaggio competitivo

Lo sviluppo dell'informatica, la crescita esponenziale della massa di dati disponibili e nuove tecniche automatizzate di laboratorio hanno mutato i tradizionali metodi di ricerca biotecnologica. Ciò ha richiesto di rivedere gli schemi interpretativi della R&S, l'incorporamento della R&S nelle tecnologie abilitanti, la ricerca dei vantaggi competitivi attraverso reti collaborative d'impresa e la elaborazione di strategie di business. La science based economy e le tecnologie abilitanti (KET) sono in grado d'incorporare in modo massiccio le conoscenze immateriali della ricerca in tecnologie ibride, per accelerare la traduzione della conoscenza formale ed informale di base in tecnologie supportate da strategie manageriali e finanziarie. Le tecnologie informatiche consentono di utilizzare il sistema informativo esterno e di combinarlo con le conoscenze interne d'impresa per abbreviare il percorso di sviluppo di prodotti nuovi. (Porter, 1980; Rumeld, 1995; Wernelfelt, 1984; Barney, 1991). I paradigmi economici che analizzano i costi di transazione generati dai mercati imperfetti (CT), i paradigmi della della resource based view (RBV), della knowledge based view (KBV), della competence base view, vengono utilizzati per completare la rassegna delle teorie che possono spiegare i comportamenti d'impresa assumendo che conoscenza e risorse esclusive del settore biotech siano in grado di spiegare il vantaggio competitivo non attribuibile alle sole economie di scala o ai costi di transazione o ai vantaggi procurati da giochi opportunistici retaggio della economia industriale. Tali paradigmi pur non essendo supportati da validi costrutti teorici in grado di elaborare modelli previsionali dei comportamenti d'impresa sono tuttavia utili a fornire evidenze su aspetti comportamentali d'impresa, della

conversione della conoscenza in tecnologie per realizzare prodotti/processi ed innovazione sulla importanza delle risorse e competenze esclusive nello spiegare in vantaggio competitivo d'impresa.

5.16 Bio-banche per lo sviluppo dei processi di crescita dell'impresa

Le biobanche sono delle strutture di servizio per la raccolta e gestione di materiale umano biologico quali campioni di tessuto, campioni di sangue ed estratto di DNA utilizzato per diagnosi, studi sulla biodiversità e per ricerca. Durante l'ultimo decennio, il ruolo delle bio-banche nella ricerca medica è aumentato drasticamente, in particolare a seguito degli sviluppi della genetica e della biologia molecolare. In particolare, supportano gli studi genomici condotti su vari organismi modello, sono utilizzate nella ricerca di "geni portatori di malattie" e, più in generale, nella ricerca sulla relazione tra ereditarietà, ambiente e suscettibilità a specifiche patologie e disordini metabolici. Oltre a fornire nuove conoscenze fondamentali su processi biologici e sui meccanismi molecolari alla base di vari disturbi umani, le conoscenze acquisite attraverso la ricerca basata sulle biobanche sono usate per lo sviluppo di nuovi prodotti industriali, come test diagnostici / prognosi e farmaci. Questo è il motivo per cui negli ultimi anni grandi società farmaceutiche per migliorare l'efficienza delle loro attività di ricerca farmaci, hanno utilizzato le bio-banche come strumento per investigare sui geni responsabili di malattia e per sperimentare nuovi farmaci. Questo interesse nello sviluppo di combinazioni di farmaci e marcatori molecolari basati sulla genomica ha incentivato la tendenza all'esternalizzazione nell'industria farmaceutica creando nuove opportunità di business per le aziende biotecnologiche. Negli ultimi anni, "società di genomica clinica" dedite a studi di genetica umana sono state fondate in Nord America ed Europa utilizzando le bio-banche che sono la risorsa chiave per accedere a materiali di proprietà dei pazienti o alla collaborazione con ospedali o università. Un esempio della utilità delle bio-banche è evidenziato dai seguenti tre casi: i) società di venture per la commercializzazione, focalizzate su deCode Genetics in Islanda, la Oxagen con sede in UK e Uman Genomics in Svezia. Queste aziende si sono specializzate nella ricerca sulla genomica clinica e fungono da intermediarie tra l'industria farmaceutica ed il settore della diagnostica da una parte e le istituzioni sanitarie pubbliche e accademiche dall'altra. Le tre imprese mostrano analogie e differenze. L'aspetto comune è rappresentato dal fatto che sono state fondate con lo scopo di commercializzare nuove conoscenze ed altre risorse preziose provenienti dal settore pubblico. Sebbene non tutte siano frutto di spin-off universitari, li accomuna il fatto che le loro ricerche sono orientate al settore emergente della biotecnologia. Esistono differenze importanti, per esempio, riguardo all'organizzazione del rapporto tra l'azienda e le istituzioni pubbliche e nei processi di

innovazione biotecnologica. Una spiegazione è la moltitudine di competenze tecnologiche che devono essere combinate lungo l'intero percorso della scoperta di un nuovo farmaco. Nel caso delle bio-banche, le raccolte di bio-campioni (e le relative informazioni cliniche) non possono essere efficacemente utilizzate a meno che non siano fruttuosamente combinate con altre risorse complementari di diversi tipi. In primo luogo, la ricerca sulla genomica clinica richiede una serie di competenze cliniche e pertanto i biologi molecolari debbono lavorare in gruppo. Oltre a vari specialisti in grado di padroneggiare tecniche di genetica/genomica, i gruppi di ricerca devono avere l'accesso a competenze complementari in settori quali la genetica, la bio-informatica, epidemiologia, bioetica ed altri settori clinici complementari alla sperimentazione. Di solito un'impresa specializzata in un'attività genomica non può permettersi di avere tutte queste risorse internamente, quindi deve interfacciarsi con altre organizzazioni che forniscano competenze e supporti complementari quali ospedali, università, istituti di ricerca indipendenti, società di fornitura di biotecnologie, aziende di scoperta di nuovi prodotti e aziende farmaceutiche. Le bio-banche comportano elevati costi di ricerca e sviluppo. È sempre più riconosciuto all'interno della comunità scientifica che per valorizzare la ricerca è necessario non solo un numero molto elevato di campioni biologici, ma anche informazioni dettagliate e affidabili sui donatori. Poiché è spesso difficile per i ricercatori universitari raccogliere fondi sufficienti per finanziare la raccolta e l'archiviazione dati, il coinvolgimento dell'industria nel bio-banking è diventato strategico sebbene ciò possa essere percepito come una minaccia alla "libertà accademica" dei ricercatori universitari. Oltre ad aumentare la collaborazione tra industria e istituzioni pubbliche, i costi crescenti stimolano anche la cooperazione tra scienziati, a livello nazionale e internazionale. Le nuove aree scientifiche e tecnologiche possono creare valore economico seguendo diverse modalità e si può affermare che il risultato di un determinato progetto di scoperta genetica che utilizzi bio-banche può anche essere utile per lo sviluppo di prodotti sia terapeutici che diagnostici. Inoltre, i risultati di tale progetto possono essere applicati a diverse malattie correlabili a polimorfismi genetici. Entrambi questi esempi illustrano che non esiste una relazione univoca tra una determinata scoperta scientifica e un'applicazione industriale specifica. Si può affermare che i moderni strumenti di ricerca biotecnologica usati negli studi genetici umani, come i microarray e le macchine per il sequenziamento del DNA, strumenti diagnostici, l'HTS, NGS possono essere usati per scopi diversi non solo nella ricerca medica, ma anche in altri campi, ad esempio, produzione di cibo e ambiente usando apposite piattaforme. Esistono molti tipi diversi di aziende, organizzazioni e individui che sono attivamente coinvolti nell'uso commerciale delle biobanche. In larga misura l 'interazione tra questi soggetti ha luogo all'interno di un quadro di scambi che possono essere più o meno a lungo termine. L'azienda specializzata nella

genomica può essere intesa come il nodo in una rete di relazioni con branche che comprendono una moltitudine di attori pubblici e privati. Lo studio ha mostrato, tra l'altro, che l'organizzazione della relazione tra l'azienda di genomica e la società che amministra la biobanca è cruciale per il successo commerciale dell'iniziativa (Tab. 5.13).

Tabella 5.13. Elenco di alcune bio-banche: sviluppo di competenze per vantaggi competitivi (Foss, 1996).

Biobanca	Affiliazione	Tipo	Continente	Anno di nascita
Autism Genetic Resource Exchange	Autism Speaks	no-profit	America del Nord e Asia	
Avon Longitudinal Study of Parents and Children	Università di Bristol	no-profit	Europa	1990
BioGene	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	non-profit	Europa	2008
Canadian Biosample Repository	Università dell'Alberta	no-profit	America del Nord	
CARTaGENE biobank	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine	no-profit	America del Nord	2009
EuroBioBank	rete	no-profit	Europa	
Cell&Co Biorepository	Società	commerciale	Europa	2012
Cooperative Human Tissue Network	rete	government	North America	1987
DeCODE genetics	società	commerciale	Europa	
Estonian Genome Project	Università di Tartu	no-profit	Europa	2000
Generation Scotland	NHS Scotland	governativa	Europa	
HUNT Biobank	Università norvegese di scienze e tecnologia	no-profit	Europa	
Human Tissue Resource Network	Ohio State University	no-profit	America del Nord	1975
UK Biobank	Istituto privato	no-profit	Europa	
Tumor Tissue Repository		no-profit	America del Nord - Canada	2004
UMass Cancer Center Tissue and Tumor Bank	University of Massachusetts Medical School	no-profit	America del Nord	2005

La diversità dei modelli organizzativi e normativi, come suggerito dalle esperienze più diverse delle imprese biotech, suggerisce di focalizzarsi sulla natura e sulle caratteristiche del governo delle relazioni poiché queste appaiono essere il fattore chiave del successo dell'impresa in un contesto di elevata innovazione. A questo proposito numerosi autori hanno utilizzato la teoria dei costi di transazione per spiegare le diverse forme ibride di governo nel continuum fra mercato e gerarchia. Questo approccio assume che le imprese del settore biotech siano eterogenee per dotazione di risorse e che questa condizione persista nel tempo poiché le risorse richieste per mettere a punto le strategie dell'impresa biotech non sono perfettamente mobili (alcune risorse non possono essere scambiate nei mercati tradizionali e sono difficili da accumulare, imitare o decodifica-

re). Il vantaggio competitivo viene pertanto generato da una combinazione di risorse immateriali strategiche quali conoscenze scientifiche e tecnologiche, competenze del personale specializzato, o molto specializzate quali strutture di laboratorio, piattaforme biotecnologiche. Se l'impresa è carente per una di queste risorse, la soluzione migliore è acquisirle dall'esterno attraverso accordi tipo licenze, associazione temporanea, accordi di partnership, joint venture, franchising, acquisizioni, IV e collaborazioni con università (Chesbrough, 2003).

Glossario

A analogie di sviluppo, analisi strutturale, aspetti metodologici

B biobanche

C CAGR-composite annual growth rate, cluster, comparti industriali, competenze, concentrazione e potere di mercato, condotte non concorrenziali, costi marginali e medi

D determinanti specializzazione regionale, dicotomia imprese, dicotomia sviluppo regionale biotech, distribuzione regionale imprese

E efficienza tecnologica, efficienza mercato, eingenvalue, European cluster observatory

F funzione Cobb Douglas,

G governance

H hub biotech, Hub & Spoke, human technopole

I Industria biotech indagine empirica, indicatori economici, indici di concentrazione (Bain, Herfindahl), curve di concentrazione, indice Gini), indice di Lerner, indice di correlazione di Pearson, investimenti R&S

J joint research & technology organization

K KET

L localizzazione imprese

M margine prezzo-costo misure di struttura, matrice di correlazione, misure di disuguaglianza, misure di produttività, misure di sviluppo, misure econometriche, MNC,

N network regionale

O organizzazione regionale biotech,

P paradigma SCP, parchi scientifici e tecnologici, proiezioni trend sviluppo, produttività regionale, processi crescita, potere di mercato, produttività, performance di mercato

Q quote mercato,

R risorse locali

S specializzazione regionale, sviluppo biotech, stima modello econometrico, significatività statistica, strategie regionali sviluppo smart economy, struttura e concentrazione,

T teoria industriale, t-test

U university start up spin off

V vantaggio competitivo, variabili strutturali (imprese, fatturato, investimenti, addetti)

Domande

1) Teoria: discutere i limiti dell'approccio neoclassico nello spiegare il comportamento dell'impresa biotech. Quali altri contributi teorici sono stati usati.
2) Teoria: spiegare il significato di funzione di produzione, produttività dei fattori, rendimenti di scala, tecnologia e progresso biotech.
3) Teoria: spiegare i modelli di concorrenza perfetta, oligopolio e monopolio secondo il modello neo-classico.
4) Scenario: le tecnologie abilitanti sono un aspetto peculiare dello sviluppo bio-tecnologico. In particolare sono importanti le combinazioni fra biotecnologia e bioinformatica. Commentare.
5) Scenario: quali sono le principali biotecnologie che si sono sviluppate a partire dagli anni 70. Quali business hanno sviluppato.
6) Strumenti: Porter ha elaborato alcune teorie importanti che spiegano i comportamenti delle imprese biotech: modello 5 forze, catena del valore, cluster. Commentare.
7) Scenario: quali sono le fasi evolutive delle biotecnologie a partire dal 1970, quali i cambiamenti tecnologici indotti, come vengono assimilati i principi organizzativi sviluppati da Porter, come si evolve l'impresa da un orientamento tecnologico all'orientamento al business.
8) Impresa: è stato affermato che la impresa biotech agisce in un contesto caratterizzato da una situazione non concorrenziale a ausa di: asimmetrie informative, costi di transazione, incompletezza ed inefficienza dei mercati, volatilità dei mercati, barriere all'entrata, rischio. Commentare queste sei cause, come si misurano qual è il loro impatto sull'equilibrio di mercato ed i possibili correttivi.
9) Impresa: spiegare come il vantaggio competitivo di una impresa biotech si ottiene combinando fattori materiali e immateriali del progresso biotech. Quali sono i principali fattori (risorse) immateriali e come si combinano con i fattori (risorse) fisiche
10) Impresa: Genentech rappresenta la prima impresa biotech: condurre un'analisi SWOT dimostrando la capacità competitiva delle nuove biotecnologie usate dall'impresa.
11) Impresa: un fenomeno che interessa lo sviluppo biotech è la diffusione di start up e spin off. Commenta.
12) Impresa: strutture a supporto dello sviluppo biotech sono i parchi e gli incubatori e nelle fasi più avanzate di sviluppo i venture capital, il sistema bancario e il mercato azionario. Commentare.
13) Impresa: descrivere il modello di sviluppo delle start up.
14) Mercato: avendo una domanda del tipo $qd = 100 - 5P$ ed una offerta del tipo $qs = 20 + 3P$ trovare il prezzo che segnala le condizioni di equilibrio di mercato (R: $P = 10$, $q = 50$; elasticità $\eta = 1$; $RT = 50 * 10 = 500$) Con una funzione di costo del tipo $C = 4 + 0{,}1q$ qual è il profitto all'equilibrio? (R: $C = 4 + 0{,}1*50 = 9$; $\Pi = 10 - 9 = 1$
15) Mercato: Mark up – L'indice di Lerner ha la seguente formula: $(P - C)\ P = -1/e$ sostituendo i nostri dati abbiamo: $(X - 9)/X = -1/1$ da cui $X = P = 9$ vale a dire $p=Cme$. Con i seguenti dati: $Cme = 10$, $e = 0{,}7$ trovare P.
16) Teoria: le teorie di economia industriale si sono sviluppate secondo il filone di Harvard (Bain et al) e secondo il filone di Chicago. Quali sono le principali differenze dei due filoni.
17) Analisi empiriche: il modello SCP è stato adottato per condurre analisi empiriche. Spiegare
18) Strumenti: le analisi strutturali del settore vengono condotte utilizzando indici di

concentrazione e rappresentazioni grafiche. Spiegare il funzionamento degli indici di concentrazione assoluta e relativa e la rappresentazione grafica con la curva di Lorenz e l'indice di Gini.

19) Strumenti: con l'indice di Pearson si è dimostrata la correlazione fra alcune variabili strutturali del settore biotech. Commentare.
20) Strumenti: l'analisi econometrica ha messo in luce alcune caratteristiche di produttività. Commentare.
21) Analisi empiriche: caratteristiche dello sviluppo regionale biotech italiano. Commentare.
22) Analisi empiriche: fattori di competitività dei cluster: il confronto USA-Europa. Commentare.
23) Teoria: contributo dei paradigmi RBV e KBV allo sviluppo dell'impresa biotech. Commentare.

Bibliografia

Antonelli C., Barbiellini Amidei, F., Giannetti, R., Gomellini, M., Pastorelli, S., Pianta, M., (2007), "Innovazione Tecnologica e Sviluppo Industriale nel Secondo Dopoguerra", Serie Contributi Ricerche Per La Storia Della Banca d'Italia, Vol X, ed. Laterza Ba.

Audretsch, D., Baldwin W.L., (2006), "Industrial Organization and the Organization of Industries: an American Perspective Revue de l'OFCE 5 (no 97 bis), pp 87 à 112

Bain, J.S. 1951. Relation of profit rate to industry concentration: American manufacturing, 1936-1940. Quarterly Journal of Economics, 65: 293-324.

Bain, J.S. 1954. Economies of scale, concentration, and the condition of entry in twenty manufacturing industries. American Economic Review, 44: 15-39

Bain, J.S., 1959. Barriers to New Competition: Their Character and Consequences in Manufacturing, Harvard University Press. Review extracts, 2nd ed.

Breitmoser, Y., (2012), "On the endogeneity of Cournot, Bertrand, and Stackelberg competition in oligopolies" International Journal of Industrial Organization"30, pp 16-29

Carlton, D., Perloff, J., (2015), Modern Industrial Organization, Global Edition Pearson Education Limited.

Chandler Jr, A.D., (2009), " The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries" Harvard Studies in Business History, Harvard University Press, Cambridge, Mass.

Chiaroni, D., Chiesa, V., (2006), "Forms of creation of industrial clusters in biotechnology", 26, 2006, Pages 1064-1076

Collins, N.R. and Preston, L.E. (1969). Price-Cost Margins and Industry Structure, Review ofEconomics and Statistics, 51, 271-286.

Demsetz, H. (1973), Industry Structure, Market Rivalry, and Public Policy, The Journal of Law & Economics, 16, pp. 1-9.

Demsetz, H. 1982. Barriers to entry. American Economic Review, 72: 47-57.

Deodhar, S. and Sheldon, I. M. 1997. Econometric Estimation of the Magnitude of Market Power in the Soymeal Export Market. *Journal of Agricultural and Resource Economics* 22:78-86

Domowitz, Ian, R. Glenn Hubbard, and Bruce C. Petersen. 1986a."Business Cycles and the Relationship between Concentration and Price-Cost Margins." RAND Journal of Economics 17, pp.1-17.

Dosi, G., Technical change and industrial transformation, London 1984

Etzkowitz, H., & Leydesdorff, L. (2000). The Dynamics of Innovation: From National Systems and ''Mode 2'' to a Triple Helix of University-Industry-Government Relations. Research Policy, 29 pp. 109-123

Federchimica-Assobiotech, Enea, "BiolnItaly", varie annate

Kline e Rosemberg, (1992), "The positive sum strategy", National Academy of Science

Mcmeekin, a., Harvey, m., (2002), "The Formation of Bioinformatic Knowledge Markets - An « Economies of Knowledge » Approach",r evue d'économie industrielle 2002 pp. 47-64.
Mason, E.C. 1939. Price and production policies of large-scale enterprise. American Economic Review, 29: 61-74.
Mason, E.S. 1957c. Economic concentration and the monopoly problem. Cambridge: Harvard University Press.
Maurizio N., and Flamini, M., (2014), "The CR4 Index and the Interval Estimation of the Herfindahl-Hirschman Index: An Empirical Comparison " SSRN: https://ssrn.com/abstract=2448656 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2448656•
Nelson, R. A., Wohar, M. E., .(1983), "Regulation, Scale Economies, and Productivity in Steam-Electric Generation," International Economic Review, 24, pp 57-79.
Nosella, A., Petroni, G., Verbano, C. (2005), Characteristics of the Italian biotechnology industry and new business models: the initial results of an empirical study" Technovation, 25 (2005), pp. 841-855
Peece, D.J., Pisano, G., & Shuen, A. 1990. *Firm capabilities, resources, and the concept of strategy.* Unpublished manuscript, Haas School of Management, University of California, Berkeley
Perloff, J.M. (1992). Econometric Analysis of Imperfect Competition and Implications for Trade Research, in Sheldon, I.M. and Henderson, D.R. Industrial Organization and International Trade: Methodological Foundations for International Food and Agricultural Market Research. Columbus, OH: The Ohio State University
Pisoni, A., Onetti, A., Fratocchi, L., Talaia, M., (2010), Managing R&D Activities in the Italian Biotech Industry: A Comparison of Investments from MNCs and Domestic Firms The IUP Journal of Knowledge Management, Vol. VIII, No. 3, 201
Porter, M. E. The Competitive Advantage: Creating and Sustaining Superior Performance. NY: Free Press, 1985
Porter, M.E., (1981), "The Contributions of Industrial Organization to Strategic Management", The Academy of Management Review 6, pp. 609-620
Rainelli, M., 1996. "La firme multinationale dans la nouvelle économie industrielle internationale," Économie rurale, 231pp 5-11.
Redman, J. (1994) Understanding State Economics through Industries Studies. Washington DC: Council of Governor's Policy Advisors
Rosa F. (2013) "A case of Imperfection competition in Italy: consequences for price transmission and welfare distribution" System Dynamics and Innovation in Food Networks February 18 - 22, 2013 - Innsbruck-Igls
Rumelt R., 1995, "Intertia and transformation in Resource based and evolutionary theory of the enterprise in Montgomery C edt, Kluwer Academic Boston Mass 101-132
Rummelt, R. P., (1974), "Strategy, Structure and Economic Performance", Division of Research Harvard University Graduate School of Business Administration
Scherer, F. M., Industrial market structure and economic performance, Chicago 1970 (tr. it.: Economia industriale: struttura del mercato, condotta delle imprese e performance, Milano 1985
Schmalensee, R., Willig, R. D. (a cura di), (1989) Handbook of industrial organization, 2 voll., Amsterdam.
Stigler, G.J., (1968) "A theory of oligopoly. In G.J. Stigler, The organization of industry: 39-63. Homewood: Irwin. (Reprinted from Journal of Political Economy, 1964,72
Setiawan, M., Emvalomatis,G., Oude Lansink., (2012), A., " Industrial concentration and price cost margin in the Indonesian food and beverages sector". Applied Economics, pp 1-20
Sheldon I.M., (2017), "The Competitiveness Of Agricultural Product And Input Markets: A Review And Synthesis Of Recent Research", Journal of Agricultural and Applied Economics, 49, pp 1–44
Stigler, G. J., 1983. The Organization of Industry, University of Chicago Press. Description and contents links and preview.
Tirole, J.,1988, The theory of industrial organization, Cambridge, Mass.
Waldman, D.E, Jensen E.J., (2012), ", Industrial OrganizationTheory and Practice", Taylor &Francis Group

Weaver R.D., Rosa, F., (2016) Structural change and dairy chain efficiency in Italy. Presented at the 149th EAAE Seminar 'Structural change in agri-food chains: new relations between farm sector, food industry and retail sector' Rennes, France, October 27-28,

Weaver R. D., Rosa, F., Vasciaveo M., (2015). "Price Transmission: cointegration and asymmetries 52th SIDEA Conference, Viterbo, Italy

Zucker, G.L., Darby, M.R., Brewer, M.B., (1988) Intellectual Human Capital and the Birth of US biotechnology Enterprises, The American Economic Review, 88 pp. 290-306.

Capitolo VI
Teorie organizzative dell'impresa biotech

Sommario. Dopo aver esaminato gli aspetti strutturali della industria biotech, in questo capitolo viene esaminato un tema di grande interesse per la impresa biotech: la efficienza degli scambi in contesti non competitivi causati dalle peculiari caratteristiche del mercato e dell'impresa biotech. L'elemento centrale dell'analisi è la transazione intesa come scambio di beni/servizi nel mercato. Lo studio è articolato nei seguenti punti: i) transazioni effettuate all'interno dell'impresa (manageriale) fra diversi soggetti che rappresentano la proprietà ed il suo controllo e perseguono obiettivi economici diversificati secondo gli interessi che rappresentano; ii) transazioni fra l'impresa e soggetti esterni che operano nell'ambito di reti, network e mercati fra i quali si attuano scambi di beni e servizi; iii) transazioni spostate dal mercato all'interno dell'organizzazione gerarchica a seguito del fallimento di mercato. Il modello teorico di riferimento è la economia neo-istituzionale (Coase, Williamson) con la quale vengono elaborati gli schemi per spiegare i comportamenti delle imprese biotech nei vari contesti di mercati imperfetti le cui cause sono molteplici: asimmetrie informative per informazioni non dischiuse nel mercato o protette da brevetti, scarsa frequenza delle transazioni, specificità delle risorse (specie se immateriali) ed alti elementi che ostacolano il verificarsi delle condizioni di trasparenza dei mercati. Queste situazioni determinano la comparsa di giochi opportunistici, che fanno aumentare i costi di transazione ed aumentano la probabilità del fallimento di mercato. Per rimediare a queste inefficienze vengono analizzate forme alternative di organizzazione degli scambi fra cui la organizzazione gerarchica, la integrazione verticale e le forme ibride largamente attuate in ambito biotech. All'analisi teorica segue la discussione di un caso in cui si evidenzia la possibilità di verificare l'efficienza di una organizzazione tramite elaborazione di un modello formale. L'utilità di quest'analisi si evince dalla struttura dicotomica della industria biotech che mette in luce le diverse capacità economiche e competitive delle imprese biotech e il ruolo delle risorse complementari nel determinare le coalizioni fra imprese per aumentare l'accumulo di conoscenza necessario a realizzare una innovazione dal rilevante impatto di mercato.

6.1 Introduzione

A partire dagli anni '70 si afferma un nuovo schema teorico definito «economia neo-istituzionale» (ENI) (Williamson, 1970) che mette in discussione il modello neoclassico d'impresa intesa come un'entità produttiva autonoma i cui confini sono sostanzialmente definiti dalla tecnologia (fdp) sviluppata in condizioni di concorrenza perfetta. Questo modello mette altresì in discussione il paradigma della economia industriale la quale accetta la disuguaglianza competitiva fra le imprese a seguito delle diverse capacità di assimilare le tecnologie

esistenti ma non è sufficiente a spiegare perché alcune «transazioni» (scambi di beni e servizi) avvengano nel mercato ed altre vengano internalizzate nell'impresa mutandone il modello organizzativo. Contribuisce alla affermazione della ENI la teoria delle risorse e competenze di Penrose (1959) che enfatizza il ruolo delle risorse (tangibili e intangibili) e delle competenze nello sviluppo del vantaggio competitivo dell'impresa Questo approccio è stato successivamente implementato con la Resource-Based-View (RBV), integrata dai contributi delle capacità dinamiche (Augier e Teece, 2007) e dall'approccio Profiting-From-Innovation (PFI). Nello specifico contesto biotech sorgono alcune domande rispetto allo schema neo-istituzionale: i) quali sono le risorse strategiche che determinano il differenziale competitivo e la evoluzione dinamica di una impresa biotech; ii) quali sono le relazioni e gli scambi con altre imprese che determinano il rafforzamento della capacità competitiva, iii) quali sono le ragioni che determinano le inefficienze dei mercati biotech; iv) com'è possibile rimediare a queste inefficienze contrapponendo alla inefficienza del mercato la efficienza della organizzazione. La caratteristica più saliente per la impresa biotech è la sua capacità di conseguire un vantaggio competitivo derivante dalla organizzazione della innovazione che rappresenta il focus della sua attività. Nell'osservare la industria biotech si rileva la evidenza di una struttura dicotomica che vede la contemporanea presenza da un lato di molte imprese di piccole dimensioni (DBF) e dall'altro la presenza di grandi gruppi per lo più con dimensioni multinazionali e multi-divisionali. Evidentemente fra questi due tipi d'impresa esistono non solo le rivalità (dello schema della organizzazione industriale) ma anche molte complementarietà che assicurano la sopravvivenza di entrambe come confermato anche dalla recente collaborazione fra Pfizer e BioNTech che ha creato le condizioni per una rapida messa a punto del vaccino Covid19. La complementarietà è rappresentata dalle diverse risorse di cui dispongono le due imprese: la DBF (content, platform e service companies) spesso rappresentate da start up o spin off universitari, coesistono e collaborano secondo diverse modalità con le grandi imprese (GGB, GGF) dando origine a varie forme di organizzazioni a sviluppo per lo più verticale e gerarchico in grado di realizzare sinergie nella messa a punto di nuovi modelli di tecnologie per produrre beni o servizi rendendo più efficaci le strategie di business nella penetrazione dei mercati di sbocco. Ciò che rende i due gruppi d'imprese complementari è la specificità delle risorse di cui dispongono: le DBF, provenienti dal mondo della ricerca sono prevalentemente dedite alle attività di R&S e quindi si occupano delle prime fasi della catena del valore; le grandi imprese sono più vocate alla organizzazione ed al coordinamento delle diverse fasi della catena, alla brevettazione dei prodotti, alle attività di mercato con promozione del proprio brand commerciale per sviluppare le strategia di business scalabile. (Galambos e Sturchio, 1996). Questa collaborazione ha dimostrato di funzionare egregiamente, facendo della

industria biotech un caso peculiare di modello organizzativo d'impresa. Nella impresa manifatturiera tradizionale (seguendo il ragionamento della organizzazione industriale) il vantaggio competitivo era offerto, dal differenziale di costo fra le imprese, dovuto alla migliore capacità di alcune imprese di migliorare la efficienza tecnologica delle risorse presenti. Questo ha consentito di accelerare i processi di accumulazione del capitale, di aumentare la capacità produttiva, responsabile dello sviluppo di economie di scala che in un contesto di mercato caratterizzato da domanda statica ha consentito di erodere quote di mercato ai concorrenti con creazione di barriere all'entrata e possibili mutamenti di condotta. La quota di mercato accresciuta grazie alle economie di scala ha loro consentito di conseguire una posizione dominante di mercato per attuare individualmente o in coalizione con altre imprese condotte non concorrenziali.

Per l'impresa biotech questo ragionamento non spiega esaustivamente il vantaggio differenziale di alcune imprese derivante dalla condivisione di risorse complementari, idiosincratiche. La rapida evoluzione del settore biotech suggerisce ulteriori progressi organizzativi, determinato dai contributi scientifici del settore delle scienze della vita abbinati alle conoscenze interdisciplinari dei vari soggetti interagenti. Questo rappresenta il modello di innovazione di tipo incrementale potenziato dalla combinazione di tecnologie abilitanti (KET) che organizzate su piattaforme sono in grado di realizzare prodotti complessi e gestire strategie di business su scala ampliata in diversi mercati (Malerba e Orsenigo, 1994).

Le KET stanno sviluppando applicazioni biotech utili in diversi settori attraverso i contributi della chimica verde dove le applicazioni più interessanti riguardano le fonti rinnovabili di energia da combustibile attraverso biomasse dedicate; l'aumento di efficienza fotosintetica per migliorare la produttività delle biomasse; iii) il miglioramento delle simbiosi fra vegetali e microrganismi per ridurre patologie e fertilizzanti e produzione di proteine a basso costo per soddisfare la domanda crescente di alimenti (leguminose); v) miglioramento della composizione degli oli vegetali come alimenti nutraceutici; vi) estrazione dai vegetali di vitamine, ormoni, molecole ad uso farmaceutico ed alto per il benessere delle persone; vii) utilizzo di batteri per fermentazioni utili al riciclo di prodotti vegetali di scarto (oli di frittura, siero di latte, altri rifiuti organici) fornendo un contributo sostanziale alla economia circolare; vii) la bioinformatica per approfondire le conoscenze sul funzionamento del DNA come software biologico per creazione di organismi sintetici finalizzati alla realizzazione di attività utili e di gestire i data base per trovare nuovi lead terapeutici; viii) le nuove conoscenze sui meccanismo dell'mRNA nelle terapie oncologiche e virali. L'aumento di competitività delle imprese si evince dai vantaggi procurati dallo sviluppo organizzativo in network dei partner (catena, cluster, rete, partnership. Il vantaggio competitivo delle imprese biotech "science based" non

dipende solamente dalle dimensioni dell'impresa e dalle sue strategie ma è sempre più attribuibile alla collaborazione sviluppata in modelli organizzativi di tipo partecipativo per la gestione delle filiere e catene del valore (Kogut, et al., 1992; Yoshino e Rangan, 1995; Gulati, 1998). Questo modello di collaborazione in rete comprende oltre alle imprese, laboratori di ricerca pubblici e privati, imprese, università ed altri enti e strutture di ricerca. Il processo è facilitato dallo sviluppo delle tecnologie informatiche che hanno creato gli strumenti delle New Biotechnology Firms (NBF) per accelerare le interazioni e lo scambio di risorse materiali e immateriali. Questo mutamento organizzativo ha permesso di superare il vincolo delle DBF specializzate in pochi prodotti a causa di vincoli finanziari che limitano la sperimentazione su larga scala possibile ai grandi gruppi biotech (GGB). L'industria biotech annovera imprese fra grandi e piccole ed a diversi livelli di specializzazione, università ed altre strutture che operano all'interno di network che rappresentano il modello di organizzazione funzionale dei modelli di innovazione aperta ad elevata specializzazione. Questi cambiamenti, secondo le teorie evoluzioniste, sono meno assimilabili allo schema SCP della economia industriale poiché le opportunità di crescita non dipendono solo dalla scala degli impianti ma soprattutto dalla capacità di combinare risorse in rete. Queste sono compatibili con una bassa concentrazione industriale e sono valorizzate dalla agglomerazione geografica, dalla presenza di scienziati imprenditori dispersi sul territorio e da cospicui finanziamenti reperibili da fonti diversificate. Queste aggregazioni in network contribuiscono in parte a rimuovere le inefficienze di mercato causate dalle loro imperfezioni (asimmetrie informative e contrattuali, scarsa trasparenza dei mercati ed altro). La stessa definizione di settore è mutata, non più rappresentato da imprese simili per tecnologie e prodotti e privo di confini statici, è un insieme eterogeneo di imprese che operano in un contesto dinamico dove i confini dello specifico settore di appartenenza sono sfumati e cambiano dietro la spinta delle innovazioni tecnologiche (tech push) e delle opportunità di mercato (demand pull). Il settore biotech risulta pertanto costituito da imprese eterogenee per dimensioni con una evidente struttura dicotomica e capacità di assorbimento che supera i confini statici dell'impresa tradizionale. I vantaggi tecnologici della dimensione vengono sostituiti dalla capacità di assorbimento la via per accumulare conoscenza per la sua conversione in tecnologia in grado di generare il differenziale competitivo (Schumpeter, 1942). Nella prima fase di sviluppo biotech a partire dagli anni '70 si sono affermate grandi imprese in grado di accumulare elementi immateriali di conoscenza relativi la R&S sviluppata all'interno dell'impresa. Questa fase è stata caratterizzata a livello organizzativo da modelli di integrazione verticale completa tipo FIPCO (Full Integrated Pharma Company) diffusi nel settore farmaceutico e in altri settori correlati fra cui la chimica organica, la biochimica, l'ingegneria genetica (Ma-

lerba e Orsenigo, 2000). Lo sviluppo è stato favorito dalla diffusione di regimi tecnologici assimilati nei settori biotech bianco, verde o rosso, caratterizzati da: i) condizioni di opportunità (molteplici fonti d'informazione, capacità di assimilazione, investimenti, varietà e combinazioni tecnologiche, pervasività,); ii) capacità di appropriazione delle conoscenze tacite e protezione della innovazione con (brevetti, licenze, partnership); iii) accumulazione tecnologica dipendente dal livello di complessità e dalla capacità di appropriazione, dall'apprendimento cognitivo costituito dal tipo di organizzazione e dalle competenze disponibili nell'impresa. Fra i modelli settoriali più interessanti si menzionano: il settore chimico rappresentato dalla biochimica, chimica computazionale, i cui fondamentali, combinandosi con le scienze omiche hanno sviluppato a partire dagli anni 80, assortimenti di prodotti interessanti per il mercato fra cui si citano: prodotti della linea biofarmaceutica; linea chimica verde; iii) linea chimica dei biopolimeri, punto di partenza per sostituire la plastica da fonti fossili con bioplastiche ottenute da materiali organici usati nella produzione di plastica, gomma, fibre, medicali.

6.2 La conoscenza: bene pubblico o bene privato

L'informazione come prodotto della conoscenza è un bene, che assume (per la sua natura immateriale) le caratteristiche di un bene pubblico, vale a dire bene non escludibile – non potendo elevare barriere fisiche attorno all'informazione – e non rivale - un'informazione, diversamente da un prodotto fisico, può essere goduta da più soggetti contemporaneamente senza andare incontro al suo esaurimento. Tuttavia i costi per la produzione di informazioni scientifiche rilevanti sono molto elevati e non tutti gli investimenti in ricerca sono in grado di creare informazioni di un qualche interesse. Avendo le caratteristiche di bene pubblico i costi di riproduzione e distribuzione sono bassi, quindi chiunque può appropriarsi dell'informazione rilevante ai propri processi produttivi senza dover sostenerne i notevoli costi e potenzialmente generare le condizioni per il fallimento di mercato. Lo Stato nel caso della conoscenza esplicita può facilitarne il libero accesso attraverso istituzioni che perseguono obiettivi di interesse pubblico e divulgarla fornendo incentivi alle istituzioni e ai ricercatori responsabili della produzione di conoscenza. Un altro modo di favorire lo sviluppo della conoscenza scientifica, evitando il fallimento di mercato è di tutelare i diritti di proprietà sulle risorse intellettuali (monopoly rights) creando di fatto un mercato dell'informazione ed in particolare per le idee inventive (brevetti) e creative (opere dell'ingegno)[1]. ll titolare del diritto di proprietà intellettua-

[1] Produrre conoscenza è molto costoso sul piano dell'impegno umano e delle risorse finanziarie da investire: richiede dedizione impegno motivazioni, preparazione e disponibilità di risorse intellettuali. L'efficienza massima nell'uso delle risorse per produrre nuova conoscenza impone che i costi

le può sfruttare in esclusiva l'invenzione o l'opera godendo di un vantaggio competitivo sui concorrenti. In altri termini il diritto di esclusiva costituisce un monopolio legale che garantisce la fissazione di un prezzo quasi simile alla situazione di un monopolio. La difesa dei diritti di proprietà intellettuale si attua nell'ambito della ricerca privata della industria biotech secretando e proteggendo con brevetti la conoscenza come mix indissolubile di design, processi innovativi ed esperienze capaci di sviluppare il potenziale economico della innovazione. Secondo il paradigma della RBV la capacità di sviluppare nuove tecnologie richiede un'accumulazione di stock di risorse immateriali, di conoscenze complementari al cui sviluppo concorrono diverse figure professionali, che necessitano di essere coordinate in network inter-organizzativi per convertire le conoscenze in applicazioni utili[2] Queste connessioni possono essere sviluppate secondo relazioni contrattuali formalizzate o secondo collaborazioni informali quali partnership di R&S, joint venture, che si stabiliscono con la formazione di gruppi nel cui ambito si svolge uno scambio attivo di informazioni utili a sviluppare tecnologie complesse. Le teorie neo-istituzionali (Coase, 1937; Williamson, 1979) hanno contribuito a sviluppare un quadro economico di riferimento del settore biotech fornendo interessanti spunti sulla scelta del modello di organizzazione più appropriata a realizzare l'innovazione con agenti economici, che operano lungo le filiere che rappresentano la catena del valore biotech in un contesto di mercato imperfetto. La teoria dei costi di transazione (Williamson, 1981), la teoria dei diritti di proprietà (Gossman e Hart, 1986; Hart and Moore, 1990), gli studi sulle alleanze strategiche (Cyert e March, 1970), le capacità dinamiche (Teece, 1997) hanno fornito contributi interpretativi sul comportamento dei soggetti coinvolti nelle relazioni di network formali ed informali realizzate secondo associazioni temporanee o durature d'impresa, in condizioni di imperfezione e di inefficienza dei mercati. In questo contesto biotech imperfetto ed in continua evoluzione, è inevitabile che la tecnologia, frutto di conoscenze avanzate sia solo in parte oggetto di appropriazione da parte degli imprenditori e ciò ha influito sulle modalità di scambio. Per ovviare alle inefficienze di mercato sono state proposte alternative di scambio fra cui spicca il modello di organizzazione gerarchica. È rappresentata da una agenzia

abbiano un corrispettivo nel valore di mercato prodotto dalla conoscenza. Occorre dunque che ai ricercatori eccellenti siano dati i mezzi legali per appropriarsi del valore pecuniario della conoscenza compresa quella teorica che al momento non ha ancora applicazioni. Ciò implica che per l'uso di questa conoscenza si paghi un prezzo e pertanto l'accesso alla risorsa sia protetto.

[2] Amgen ha estese collaborazioni di ricerca, sviluppo e marketing con numerose piccole aziende biotecnologiche, tra le quali ARRIS, Envirogen, Glycomex, Guilford, Interneuron, Regeneron, e Zynaxis. Tali relazioni, basate su una articolata divisione del lavoro, consentono alle DBF di sviluppare tecnologie con l'assistenza finanziaria e scientifica di Amgen a cui spetta il compito di commercializzare il prodotto finale. Lilly ha diverse decine di alleanze di ricerca con un'ampia varietà di aziende hi-tech statunitensi, che vanno dalle nuove start-up alle aziende più consolidate.

nell'ambito della quale sono identificati due ruoli: il soggetto coordinatore delle relazioni, detto principale, che impone ai subordinati definiti agenti le decisioni concordate in merito alle modalità di produzione alla scelta dei mercati e delle condotte, alle modalità di ripartizione degli utili. In questo modo le motivazioni individuali d'impresa sono finalizzate al raggiungimento di un obiettivo comune dato dalla massimizzazione del profitto congiunto. Il rispetto degli accordi contrattuali (definiti nessi contrattuali) è condizione necessaria per agenti con interessi diversificati che in assenza di una disciplina contrattuale sarebbero indotti ad attuare comportamenti opportunistici antitetici agli interessi degli altri agenti presenti in quel contesto produttivo. Il principale come coordinatore regola le attività dei vari stakeholders (agenti) che apportano le risorse materiali e immateriali rilevanti per la realizzazione della catena del valore.

6.3 Impresa come struttura di governo: costi di transazione

I cambiamenti dell'impresa biotech descritti nel paragrafo precedente suggeriscono il passaggio dell'analisi economica dell'impresa come soggetto singolo (Porter, 1980)[3] a insiemi di imprese collegate fra loro dalla condivisione di risorse necessarie a realizzare innovazioni per acquisire vantaggi competitivi, usando competenze e capacità dinamiche fornite dallo scambio fra partner. (Teece, 1997). Questo assume il passaggio dalla impresa singola alla organizzazione in grado di governare un insieme di transazioni allo scopo di ridurne i costi. (Williamson, 1981) La organizzazione ha anche lo scopo di rimediare alla inefficienza dei mercati di assicurare scambi efficienti delle risorse specie quelle intangibili che non consentono una corretta correlazione fra quantità e prezzo o per la difficoltà di assicurare una adeguata diffusione di informazioni o per altre ragioni. Quindi da un lato s'impone il passaggio dell'analisi della impresa verso il management strategico che spieghi le strategie del network e dall'altra è necessario trovare nuovi modelli di mercato che assicurino scambi equi. Questa premessa introduce all'analisi della economia neo-istituzionale (Coase, 1937), dove l'impresa non è più l'unico soggetto responsabile della massimizzazione del profitto. La fonte del successo competitivo sta nelle relazioni che l'impresa è in grado di sviluppare con altre imprese, istituzioni ed altri soggetti per attuare una organizzazione per sviluppare la catena produttiva con prodotti di elevato contenuto innovativo. Pertanto l'analisi economica neo-istituzionale muta l'unità di riferimento: sostituisce la impresa della teoria neo-

[3] Il diffuso modello di Porter a 5 forze: potere dei fornitori, potere degli acquirenti, barriere all'entrata, differenziazione dei prodotti e rischio di sostituzione e rivalità fra le imprese presenti è stato a lungo il modello di riferimento per spiegare la capacità competitiva delle imprese. A questo modello si affianca la teoria dei giochi per spiegare le strategie di reazione fra imprese rivali (tattiche predatorie, manipolazione dei prezzi, acquisizioni…).

classica la cui misura della efficienza è la funzione di produzione; sostituisce l'industria della economia industriale basata sul paradigma SCP e formula come unità di analisi il network relazionale che propone la organizzazione come unità di analisi che sta al confine fra impresa e mercato[4]. In questo contesto, le imprese biotech affrontano congiuntamente l'organizzazione delle attività di R&S, scelta tecnologica, industrializzazione e mercato, comportandosi come una unità decisionale autonoma che gestisce network di relazioni attraverso un nesso di contratti. Per spiegare questo modello viene introdotto il concetto di agenzia" che prevede l'esistenza di due soggetti economici nell'organizzazione: il Principale e l'Agente, (fondamentale presupposto del modello di agenzia) caratterizzati da obiettivi diversi, livelli gerarchici differenti all'interno, diversa propensione al rischio, e diverse informazioni. Il principale definisce gli obiettivi e le strategie a cui l'agente deve sottostare ed il suo grado di condivisione è favorito da incentivi. Le relazioni nella organizzazione sono regolate da contratti il cui problema principale sta nell'individuare le clausole che consentono di regolare in modo ottimale le transazioni fra questi soggetti. In un mercato perfettamente trasparente un contratto completo fissa, per ogni possibile contingenza i reciproci obblighi delle parti (prestazioni e costi) e ne assicura l'esecuzione grazie alla presenza di un'Autorità esterna (arbitro) che controlla il rispetto delle clausole e impone le sanzioni. Tre sono pertanto i filoni di analisi: la teoria dei contratti incompleti; la teoria dell'agenzia; la teoria dei contratti impliciti (Furubotn e Richter, 2000). I contratti incompleti sono transazioni economiche caratterizzate da una elevata incertezza su alcune clausole relative la realizzazione futura dello scambio. Alcune ragioni di tale incertezza possono essere note ed esplicite, altre sono ignote ed endogene, nel senso che dipendono da come si evolveranno gli scenari futuri, (ricerca, tecnologia, mercati) al momento impossibili da prevedere e quindi frutto di congetture. (Scoppa e Nicita, 2005). Dalle inefficienze dello scambio si possono generare giochi opportunistici noti come "free riding" (due sono i tipi principali di giochi: selezione avversa e azzardo morale) da parte degli agenti partecipanti allo scambio che da queste imperfezioni di mercato traggono un vantaggio economico (Grossman e Hart, 1986)[5]. I costi di transazione (Ctra)sono una con-

[4] Le istituzioni economiche in questo contesto nascono col fine di coordinare i rapporti fra le attività di produzione, consumo, scambio di beni. In tal senso imprese consumatori e mercato rappresentano le istituzioni delegate allo scambio e pertanto la loro analisi rientra nell'analisi generale della teoria neo-istituzionale rivolta allo studio delle organizzazioni che si occupano del coordinamento delle funzioni inerenti alla produzione, il consumo, lo scambio di beni

[5] Le condizioni di validità del 1° Teorema di Pareto relativo al funzionamento del mercato sono: I) gli agenti devono operare come price-takers; ii) i mercati debbono essere completi e privi di esternalità; iii) non devono essere presenti beni pubblici; iv) l'informazione dev'essere completa e priva di asimmetrie informative da cui trae vantaggio una quota limitata di agenti che non sono più price-takers. Fra le cause più frequenti di incompletezza/imperfezione/inefficienza del mercato causa del fallimento del mercato, causa del sorgere dei costi di transazione si citano: l'asimmetria informativa ed

seguenza delle imperfezioni di mercato relativi la produzione, logistica e mercato. Ai tradizionali costi di produzione (ricerca di partner qualificati per attività di R&S compartecipate, spese per brevetti, spese di marketing e altri ci sono costi associati all'allocazione dei lavoratori, al riconoscimento delle loro qualità professionali nella esecuzione di compiti specifici) ci sono i costi logistici di reperimento materiali, sistemazione dei laboratori in varie parti del mondo ed i costi per sviluppare i mercati. Queste imperfezioni causano informazioni asimmetriche che l'impresa deve ridurre. Due sono le principali categorie di Ctra in carico all'agenzia: i) costi di coordinamento; ii) costi di incentivazione. I costi di coordinamento sono imputabili alle attività di ricerca in senso lato: informazioni sulle risorse immateriali di R&S, sulla tecnologia e sul prodotto, sui soggetti partecipanti, sulle istituzioni responsabili del buon funzionamento dei mercati. I costi di incentivazione sono meno diretti, ma forse ancora più importanti per i manager delle imprese ed includono i costi di prevenzione delle inefficienze di mercato all'origine dei comportamenti opportunistici. L'organizzazione gerarchica è uno di questi strumenti usato in situazioni di mercati imperfetti e presenta diverse soluzioni intermedie: organizzazioni ibride, integrazioni verticali gestite attraverso accordi contrattuali con la presenza di un soggetto coordinatore degli scambi (Willliamson, 1981), esaminato un campione di imprese biotech, suggerisce che l'organizzazione ibrida sia la forma più probabile quando: i) un gruppo di imprese deve svolgere un'attività congiunta di R&S che comporta l'uso di risorse dedicate ad elevata specificità; ii) quando la collaborazione avviene su progetti multipli che aumentano l'incertezza. Risultati analoghi si ritrovano, anche in un'analisi sulla scelta tra scambi di capitale ed altre forme di collaborazione nel settore delle apparecchiature per le telecomunicazioni (Pisano et al, 1988). Secondo Nelson e Winter (1985), le condizioni di sviluppo dell'impresa sono connesse al raggiungimento di un livello strategico di conoscenza e di capacità organizzativa in grado di fissare norme procedurali definite e condivise. Quando mutano le condizioni ambientali esterne, si modificano gli obiettivi delle imprese partecipanti o i rapporti gerarchici fra le imprese, le condizioni di partecipazione debbono essere ridiscusse e modificate nei contratti in modo da evitare l'insorgere di possibili conflitti. I contratti generano una crescente formalizzazione dei rapporti di scambio fra i vari soggetti che operano all'interno della organizzazione. L'integrazione è diffusa fra le imprese biotech solitamente specializzate in una parte del processo produttivo basato su attività complementari. Più avanzata è l'integrazione, maggiore è l'autorità dell'impresa leader sulle imprese subordinate nel rag-

il comportamento opportunistico. L'asimmetria informativa sorge perché alcuni agenti di mercato nell'effettuare le transazioni dispongono di informazioni privilegiate rispetto altri partecipanti in merito alle condizioni di mercato. Gli agenti meglio informati ne approfittano per attuare comportamenti opportunistici che procurano vantaggi economici ingiustificati.

giungimento degli obiettivi della collaborazione. Nel processo di integrazione orizzontale l'impresa raggruppa più unità allo stesso livello produttivo e col crescere dell'integrazione orizzontale, aumenta la capacità di influenzare il settore in cui viene svolta l'attività di produzione, trasformazione o di mercato con il vantaggio di realizzare economie di scala e poter migliorare il controllo del mercato. Nel processo di integrazione verticale il controllo si estende alle imprese poste a diversi livelli della catena produttiva, pertanto ogni unità svolge una fase della catena Le motivazioni allo sviluppo della integrazione verticale sono: la complementarità delle risorse, la riduzione dell'incertezza di mercato e dei costi di transazione che ne conseguono, il controllo dei diritti di proprietà sulla ripartizione dei profitti generati dalle attività produttive svolte in comune e la presenza di soggetti in grado di svolgere funzioni di coordinamento e controllo. L'organizzazione gerarchica è importante per gestire le relazioni contrattuali (nessi di contratto), in un contesto di mercato imperfetto. L'efficienza dinamica (capacità di innovare attraverso accumulo di conoscenza) è molto più importante dell'efficienza statica (allocazione ottimale delle risorse) sebbene le due efficienze siano complementari fra loro e procedano in modo molto difforme secondo i contesti, le capacità e le competenze interne all'impresa.

6.4 Mercati imperfetti[6]

Un mercato è definito imperfetto quando non presenta le condizioni ottimali per effettuare scambi a costi di transazione nulli.[7] Fra le condizioni che determinano le imperfezioni di mercato si menzionano: l'asimmetria informativa, l'opportunismo contrattuale, la specificità delle risorse, la rarità degli scambi, l'incertezza, la razionalità limitata. Il concetto di imperfezione di mercato nel senso di efficienza è stato definito da Fama (1972) ipotizzando tre livelli informativi:

1) forte: i prezzi riflettono il valore espresso da informazioni pubbliche e private e nessun operatore è in grado di conseguire vantaggi superiori a quelli realizzati in un mercato concorrenziale;

[6] (http://wpage.unina.it/vsodano/Fcapitolo8.pdf)

[7] La transazione è definita lo scambio di prodotto contro moneta ed è descritta da un componente materiale o hardware costituita da 1) il bene o servizio oggetto dello scambio, 2) le parti coinvolte nello scambio, 3) i mezzi fisici utilizzati per effettuare lo scambio, ed una componente immateriale o software data da regole e procedure per effettuare lo scambio (ad esempio il contratto di compravendita). Nella transazione sono presenti elementi che influiscono sull'esito dello scambio: a) incertezza dovuta a: i) informazione incompleta da part dei partecipanti allo scambio; ii) asimmetria informativa: nello scambio una parte possiede più informazioni dell'altra e se ne serve per effettuare giochi opportunistici; razionalità limitata che impedisce di scegliere le azioni ottimali in un contesto di informazione completa; b) frequenza degli scambi che generano informazioni utili a chiarire le condizioni di mercato; iii) specificità delle risorse un problema ricorrente in questo contesto dove le risorse materiali e soprattutto immateriali sono difficili da valutare in riferimento al loro uso.

2) semi-forte: solo le informazioni pubbliche sono incorporate nei prezzi. Gli insider possono ottenere rendimenti extra, catturando informazioni per influire sui meccanismi di aggiustamento di mercato ai loro interessi;
3) debole: solo le informazioni sui prezzi storici del passato sono disponibili e non possono essere utilizzate per prevedere i prezzi futuri[8].

I rendimenti sono random walk indipendenti e non esistono metodi per prevedere realisticamente il loro esito. Questi studi evidenziano come gli interessi economici dei partner possano essere condivisi, diminuendo il rischio di comportamenti opportunistici, che aumentano i costi delle transazioni[9]. L'imperfezione si manifesta con frequenza nel mercato biotech a causa della maggiore complessità nello scambiare beni in mercati che dato il loro contenuto immateriale non sono in grado di rivelare ai partecipanti le loro caratteristiche per mancanza di informazioni disponibili al mercato. Si pensi ad esempio ad un metodo messo a punto con successo in un laboratorio per sfruttare la tecnologia CRISP[10]. È ovvio che il laboratorio non ha alcun interesse a diffondere informazioni dettagliate su come ha ottenuto certi risultati essendo il segreto parte del valore del business. La scarsità di transazioni causa un mercato inefficiente a causa della sua incapacità di generare un prezzo corrispondente alle reali condizioni di domanda ed offerta. Un altro elemento è dato dalla valutazione del contenuto innovativo delle tecnologie abilitanti che non è possibile esplicitare dovendo proteggere la conoscenza tacita, per transazioni su fattori fisici o immateriali effettuate "on line" o tramite accordi segreti (scambio di informazioni non rivelate). Potenziali comportamenti opportunistici su entrambi i lati del

[8] La semplice estrapolazione dei prezzi futuri dal trend del passato può causare grossolani errori previsionali perché basandosi su eventi passati non tiene conto del cambio delle condizioni di mercato (rotture, volatilità, interruzioni) responsabili di andamenti erratici. Quando è possibile occorre fare previsioni utilizzando modelli stocastici ma ciò richiede un'analisi molto più approfondita con maggiore disponibilità di dati e capacità di analisi.

[9] Il settore biotech presenta numerosi elementi di imperfezione. L'elevato tasso di crescita stimato del 15-20% annuo ed il tasso di crescita per le vendite di farmaci previsto del 6% secondo le previsioni continueranno fino al 2022. Questo trend ha determinato processi di crescita di alcuni gruppi e l'emergere di condotte collusive tese ad alterare la concorrenza nei mercati. Oltre 700 società biotech sono attualmente quotate sui mercati azionari internazionali, i loro ricavi totali, sono cresciuti di sette volte dal 2000 al 2016 passando da poco più di 20 a quasi 140 miliardi di dollari. Negli Stati Uniti la FDA, nel solo 2017, ha autorizzato la commercializzazione di 43 nuovi farmaci che dovrebbero generare vendite per un totale di 32 miliardi di dollari nel prossimo quinquennio. Nel settore farmaceutico i cospicui investimenti in R&S nel settore farmaceutico hanno favorito lo sviluppo di un modello di industria globale caratterizzata da numerose operazioni di fusione e acquisizione, con l'obiettivo di controllare il mercato dei farmaci acquisendo una posizione dominante, ridurre la concorrenza e raggiungere mercati favorevoli all'acquisto di prodotti di successo garantiti dall'immagine della casa produttrice.

[10] CRISP è una tecnologia recentemente sviluppata da Dudna e Charpentier che s'ispira ai meccanismi usati dai batteri per combattere i virus. Il principale vantaggio è costituito dall'editing genetico attraverso ricombinazione di pezzi di DNA in grado conferire nuove proprietà ad un prodotto utilizzando le sole sequenze del genoma del soggetto da modificare.

mercato possono emergere con tramite transazioni effettuate per scambio di licenze su tecnologie innovative. Alcuni soggetti altamente competenti sono in grado di copiare o appropriarsi velocemente di conoscenze specifiche non protette e convertirle in tecnologie innovative, appropriandosi dei profitti della conoscenza come bene pubblico. Fra le informazioni maggiormente rilevanti si citano: il prezzo pubblicato di transazioni eseguite, i servizi messi in atto per rimediare alle inefficienze quali: intermediazione, comunicazione, reporting, tracciabilità, accordi fra i concorrenti ed altro. Fra i costi di intermediazione si citano: i costi di regolazione, registrazione, controllo, approvazione dei prodotti biotech, costi dovuti alla lunghezza dei tempi necessari per l'approvazione del prodotto sul mercato[11]. Nel settore farmaceutico, l'industria biotecnologica ha svolto un ruolo pionieristico nel creare nuove tecnologie per la scoperta di macromolecole ottenute dalle biotecnologie. Le imperfezioni di mercato sorgono perché le imprese minori non dispongono delle risorse necessarie per sviluppare commercialmente le scoperte biotecnologiche. I gruppi farmaceutici di maggiori dimensioni dispongono di risorse (strutture, impianti, personale) nel condurre studi preclinici e clinici sulla sicurezza ed efficacia, dei nuovi farmaci che creano vantaggi competitivi verso i concorrenti ottenuti da economie di scala che li favorisce nella approvazione di farmaci da parte delle autorità competenti. (Chemmanur e Fulghieri, 1994). Una palese asimmetria informativa sorge per esempio fra GGF che dispongono di un livello informativo superiore rispetto ai partner finanziatori (venture capitalist, fondi d'investimento, banche d'affari ed altri investitori) che sono interessati al business potenziale ma non sono in grado di valutare pienamente l'esito del loro investimento poiché privi delle competenze scientifiche necessarie a comprendere l'esito commerciale delle attività biotech. Questa asimmetria informativa viene in parte colmata da accordi contrattuali e dalla partecipazione al board manageriale, per controllare ed influenzare le decisioni strategiche. Un'altra osservazione riguarda gli accordi fra partner sulla ripartizione dei costi sostenuti nella produzione di un farmaco in una collaborazione a tre partner tra DBF, GGF e finanziatori. Possibili asimmetrie possono sorgere fra: il GGF che ha interesse a collaborare con la DBF non solo per la contiguità degli obiettivi e delle risorse condivise ma anche per migliorare il controllo delle attività di filiera. Una seconda fonte di asimmetrie riguarda la collaborazione fra GGF e il finanziatore venture capitalist: il GGF gode del vantaggio di un maggiore livello informativo sulla tecnologia, sui risultati attesi e sulle possibilità di mercato rispetto al venture capitalist e com-

[11] A partire dal 1986 in USA è stata approvata la legge sulla salute e sulla sicurezza dei prodotti biotech e sono state autorizzate le agenzie ad esercitare i controlli richiesti. Fra le più importanti si citano: la EPA (Environmental protection agency), la FDA (Food and Drug Administration), la USDA (US-Department Agriculture), la APHIS (Animal Plant Health Inspection Service. In EU abbiamo la EMA (European Medicines Agency) e in Italia la AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

portandosi come agente può utilizzare questa asimmetria per effettuare giochi opportunistici verso il VC. Il venture capitalist deve fornire incentivi alla DBF o alla GGF per evitare il rischio di un fallimento di mercato per scarsi incentivi alla collaborazione. L'esperienza suggerisce che il progetto di realizzazione di un farmaco funziona meglio quando viene stabilito un accordo esplicito fra GGF e venture capitalist, definendo in dettaglio le clausole dell'accordo contrattuale per la condivisione di obiettivi, responsabilità e ripartizione dei risultati economici, definendo i diritti di proprietà delle risorse, la ripartizione del surplus generato dal miglioramento dell'efficienza degli scambi e gli incentivi per scoraggiare i giochi opportunistici.

Queste considerazioni suggeriscono la natura del contesto biotech caratterizzato da:

1) Complementarità. Secondo il paradigma della "resource-based view" dalla complementarità delle risorse conferite da diversi partner, dipende la necessità di creare alleanze strategiche per realizzare processi produttivi in grado di creare valore in contesti innovativi e mercati imperfetti. La complementarietà consente di individuare quattro tipi di risorse comuni a tutti i tipi di tecnologie: i) risorse di R&S, dedicate alla creazione di conoscenze di base per il successivo sviluppo della innovazione, spesso non codificate, elaborate in laboratori e poi sviluppate dalle start up delle DBF; ii) risorse di esperienza e competenze usate nelle tecnologie di produzione; iii) risorse di marketing dedicate ad attività di commercializzazione dei prodotti; iv) risorse relazionali usate per costruire e coordinare le collaborazioni in rete fra partner. La realizzazione di attività utilizzando le risorse complementari, conferite dai partner, dipende in gran parte dal modello di organizzazione adottato per coinvolgere i partner verso obiettivi condivisi. I modelli di organizzazione per lo scambio si sono evoluti per affrontare il problema delle imperfezioni del mercato e passando dal modello più tradizionale ai modelli più coordinati si citano: il mercato, le strutture gerarchiche organizzate come forme ibride e forme d'integrazione.
2) Specificità delle risorse. L'impresa biotech in genere affronta un ciclo di vita dei suoi prodotti caratterizzato da una lunga fase improduttiva (per i farmaci mediamente di circa dieci anni e da una fase di business equivalente alla durata del brevetto. La massimizzazione del profitto, come obiettivo di breve periodo, è l'obiettivo di riferimento nell'ambito della teoria neoclassica. Altri obiettivi maggiormente legati alla sopravvivenza o allo sviluppo della organizzazione sono la crescita del valore che dipende dalla capitalizzazione dei redditi, dalla cessione di licenze su brevetti, dalle operazioni di M&A e dal valore del capitale azionario, ed attività di business sviluppate su scala multinazionale, rappresentano obiettivi alternativi al profitto. Il prodotto ad elevato contenuto immateriale viene elaborato tramite la partecipazio-

ne di soggetti a diverso grado di specializzazione. Le imprese innovative sviluppano nuove tecnologie spesso emulando i modelli della ICT. Diverse imprese farmaceutiche si sono focalizzate sulle competenze "core" favorendo collaborazioni fra alcune imprese specializzate nella ricerca (CRO, Contract Research Organization), altre specializzate nella tecnologia (CMO, Contract Manufacturing Organization), altre specializzate nella vendita (CSO, Contract Sale Organization) che hanno facilitato l'apporto di nuove competenze tramite la esternalizzazione di attività di ricerca, management e business necessarie per lo sviluppo del prodotto. Si è passati da un modello interno di R&S con elevati costi fissi, al modello di accumulo esternalizzato di informazioni ritenute rilevanti per la organizzazione. La collaborazione fra queste imprese ha incrementato il valore del network facilitando lo scambio di risorse e servizi attraverso alleanze e transazioni di mercato (Rasmussen, 2010). Questo modello è flessibile perché consente la conversione dei costi fissi in costi variabili per adeguarsi al volume d'affari annualmente realizzato. Evidenze si osservano nell'ambito della formulazione di strategie sinergiche di collaborazione dove la maggioranza delle imprese dedicate alla R&S biotech, a capitale italiano (63%), attribuisce una forte importanza agli accordi di co-sviluppo o di partnership con altre imprese. Analogamente, circa la metà di loro considera rilevante la possibilità di integrare il proprio portafoglio progetti tramite accordi di in-licensing (41%), o di generare maggiori profitti da accordi di out-licensing (43%). Da altre indagini invece emergono le perplessità sulla opportunità di conferire risorse aziendali in una joint venture (33%) con altre imprese, o di effettuare operazioni di M&A (5%). Questi risultati riflettono la tendenza a mantenere all'interno dell'organizzazione aziendale, costituita fra un gruppo ristretto di partner, la valorizzazione del know-how e delle competenze interne. I partner possono apportare alla collaborazione: i) risorse generiche non distintive (es. risorse finanziarie); ii) risorse specifiche immateriali di conoscenza, competenze, e progettualità; iii) risorse fisiche dedicate che assumono le caratteristiche di risorse idiosincratiche esclusive per l'impresa e rappresentano un patrimonio esclusivo da utilizzare nella realizzazione dello sviluppo della ricerca funzionale alla produzione. In Italia la quota di addetti in R&S è cinque volte maggiore nel settore biotech rispetto al settore manifatturiero e tredici volte maggiore nelle imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano. Con il 73% di laureati sul totale degli addetti, il biotech italiano rappresenta uno dei comparti industriali a più elevato tasso di scolarizzazione. Il profilo imprenditoriale è spesso rappresentato da un ricercatore con formazione scientifica che ha acquisito le competenze del manager per gestire la evoluzione della ricerca in attività d'impresa biotech. Sempre più imprese fra quelle censite tendono a specializzare il proprio business su prodotti e/o servizi biotecnologici, cer-

cando di cogliere le opportunità di crescita che tali mercati offrono rispetto a quelli più tradizionali. Considerando il totale delle imprese, quelle attive nel settore della salute generano quasi tre quarti del fatturato biotech totale. Il 68% del fatturato biotech è generato dalle imprese a capitale estero, che rappresentano solo il 13% delle imprese censite. Le imprese a capitale estero realizzano la maggior parte del proprio fatturato nell'area della salute.
Fra le imprese a capitale italiano il comparto dedicato a industria e ambiente è quello che contribuisce in modo sostanziale al fatturato biotech totale.

Tabella 6.1. Risorse idiosincratiche delle imprese biotech

Risorse idiosincratiche	*Descrizione*
Capitale (K)	Capitali fisici: strutture, laboratori, banchi di analisi, apparecchi e strumenti di analisi dati di esperimenti, elaborazione dati, immagini, piattaforme bioinformatiche tipo HTS, NGS, strutture sperimentali esterne, collezione di microorganismi, materiale di consumo, accesso a banche dati ed elaborazione. Risorse immateriali: brevetti, licenze d'uso, banche dati genomiche, conoscenze chimiche, biochimiche. Brevetti, licenze d'uso, software. Conoscenze specifiche delle scienze omiche: genomica, proteomica, metabolomica, CRISP/CAS.
Lavoro (L)	Addetti specializzati nelle tecnologie del r-DNA, sequenziamento, PCR, selezione batteri, enzimi, fabbricazione di prodotti biotech. Manager esperti nella gestione della R&S e nelle strategie di business e finanziarie, Intellettuale: n° PHD, laureati con esperienze all'estero.
Tecnologie e conoscenze Y = A* f (K, L) a t°	Modalità di combinazione originale delle risorse K ed L, in Y = f (K, L). Acquisizione di conoscenze tacite, codificate, ontologiche; trasmissione delle conoscenze (IoT, tecnologie omiche e bioinformatiche. N° brevetti presentati nell'anno, n° pubblicazioni, partecipazione a congressi con presentazione ricerche. Fondi finanziamento.
Organizzazione	Singola o in network (reti, cluster, consorzi ed altro) a cui partecipano università, enti di ricerca, interconnessione e formazione di imprese miste in consorzi ad elevato contenuto innovativo, FIPCO. Piattaforme hardware e software.
Abilità specifiche	Capacità scientifiche e manageriali, elevato livello di istruzione e interazione con gli attori della innovazione.

3) Reti di collaborazione. Queste si evolvono da collaborazione sporadiche a forme strutturate di governo dell'impresa e rappresentano una soluzione alternativa ai mercati. Un esempio di rete sono le collaborazioni per la messa a punto di tecnologie abilitanti, quali le piattaforme biotech che dalla integrazione fra diversi elementi quali software, strumenti di controllo, analisi dati e tecnologie di vario tipo che possono eseguire operazioni molto complesse e

diversificate. L'evoluzione verso forme di organizzazione aperte è giustificata dal mutato contesto della produzione biotech dove l'innovazione è sempre più legata al trasferimento di conoscenza costituita da informazioni multidisciplinari e soggetta a regole comportamentali di natura economica e convenzioni etiche, sociali, ambientali. L'attività biotech è frutto di una tecnologia aperta spesso realizzata col concorso di vari soggetti che operano in collaborazione attraverso relazioni esterne.

Tabella 6.2. Combinazione delle componenti delle transazioni in grado di influenzare diverse forme di mercato (A = alta; M = media; B = bassa)

Transazioni	*Combinazione*	*Strutture di mercato*	*Struttura organizzativa*	*Organizzazione gerarchica*
Specificità risorse (vedi tab 6.1)	AABAA	Price leadership	Organizzazione interna	Integrazione verticale, consorzi
Complessità	AMABB	Oligopolio-Cartelli	Organizzazione interna	Franchising, licenze, scambi di azioni.
Frequenza	AMMMM	Oligopolio-Cournot	Organizzazione interna	Impresa. Start up, alleanze
Controllo mercato	MMABM	Oligopolio-Bertrand	Organizzazione interna	Imprese media collusione
Difficoltà di misura	MMAMM	Oligopolio-Stakelberg	Ibrida	Joint venture, Partnership
Relazioni con partner	BBBBB	Concorrenza	Mercato	Start up, Spin off

6.5 Cause di fallimento di mercato

Le ricerche condotte sul fallimento dei mercati della conoscenza evidenziano quattro cause principali: 1) l'asimmetria informativa dovuta a difficoltà di comunicazione o di controllo delle capacità di elaborare la conoscenza da parte dei grandi gruppi; 2) investimenti in risorse specializzate (idiosincratiche) che determinano un elevato rischio nel caso in cui il mercato non funzioni ed occorra disinvestire questi capitali; 3) la forma tacita della conoscenza specie se sviluppata in laboratori privati con complessi protocolli di elaborazione; 4) scarsa capacità di protezione dei diritti di proprietà sulle invenzioni.

Di seguito queste cause vengono brevemente esposte:

1) Asimmetria informativa. È uno delle cause più importanti di inefficienza di mercato; essa rappresentata il divario informativo fra due categorie che intendono scambiare un bene. Il caso più frequente è il rapporto di scambio fra venditori (imprese biotech innovatrici) e gli acquirenti (aspiranti licenziatari), fra manager e proprietari, fra venture e start. Maggiore è il divario informativo, più difficile sarà arrivare a stabilire un rapporto di scambio che

risponda ai requisiti della concorrenza perfetta. Le informazioni proprietarie o tacite possono creare ostacoli allo scambio di informazioni. L'asimmetria informativa spiega un fenomeno abbastanza diffuso nel settore biotech: le giovani start up - DBF spesso lamentano che le grandi aziende farmaceutiche approfittano della loro debolezza contrattuale o della scarsa attendibilità nel progetto innovativo per sottovalutare le probabilità di successo della tecnologia da loro sviluppata e ritengono di sostenere costi eccessivi per progetti di ricerca ad elevata rischiosità tecnologica o di mercato. Né le start up né i grandi gruppi sono soddisfatti della qualità delle loro relazioni perché le loro aspettative si basano su livelli d'informazione sostanzialmente diversi. Da una parte le start up investono nella ricerca e sviluppano progetti dall'esito incerto nello sviluppo tecnologico e di mercato, dall'altra le case farmaceutiche finanziano il progetto con bassa percentuale di successo. L'elevata asimmetria informativa è responsabile del sorgere di ostacoli all'innovazione nel mercato del know-how e causa la comparsa di giochi opportunistici (azzardo morale) come è stato discusso in precedenza ma le imprese DBF sono agenti in una posizione di debolezza, costrette a liquidare l'impresa in caso di insuccesso.

2) Specificità delle risorse (risorse idiosincratiche). Questa proprietà è posseduta da risorse che una volta destinate ad uno specifico uso non possono essere facilmente disinvestite e riconvertite in altre attività produttive determinando una perdita di valore di mercato. Per esempio, i risultati clinici sulle prestazioni di un farmaco e le sue prospettive di mercato sono una risorsa idiosincratica per l'azienda che possiede la proprietà del farmaco, ma probabilmente valgono molto poco per un'altra azienda esclusa dal business perché non possiede i diritti di commercializzazione. Le risorse dedicate creano problemi nei mercati essendo responsabili dell'effetto di lock-in: maggiore è l'investimento in risorse ad elevata specializzazione, maggiori sono i costi che comporterà l'abbandono del progetto. Gli investimenti in attività altamente specializzate fanno sorgere barriere all'innovazione perché il numero di soggetti disponibili ad affrontare il rischio di investire in risorse è molto ridotto.
3) Conoscenza tacita. È una conoscenza non completamente codificata, non descrivibile in modo formale ed esplicito attraverso flussi comunicativi strutturati. Nasce dallo studio e dalla esperienza empirica, non è trasferibile perché protetta da copy right. (Polany, 1966). La conoscenza codificata si basa sulla possibilità di descrivere dei protocolli procedurali che consentono la ripetibilità dell'esperimento. L'articolo scientifico può fornire il «razionale» dell'idea scientifica, ossia i presupposti che sono logicamente alla base dello sviluppo di un dato procedimento o dell'applicazione. L'implementazione pratica di tale idea comporta la necessità di ulteriori conoscenze di contesto, indispensabi-

li per poter giungere al successo della sperimentazione non garantito dalla messa in pratica di quanto descritto nella ricerca pubblicata. Si può supporre che il ricercatore non voglia svelare i particolari della sua sperimentazione e queste conoscenze, tacite, generano una asimmetria informativa. Inoltre le condizioni specifiche in cui si svolge l'esperimento, capacità organizzative ed abilità basate sulla conoscenza tacita maturata con l'esperienza non sono perfettamente ripetibili e sono difficili da trasferire ad altri soggetti. La necessità di trasferire conoscenza tacita attraverso mezzi di comunicazione diretta ai partner di un gruppo d'imprese affiliate che collaborano nello sviluppo progettuale è una motivazione al rafforzamento delle alleanze in tutti i settori biotech ad elevata specializzazione (Teece et al, 1996).

4) Difesa della proprietà intellettuale (IP). I diritti di proprietà intellettuale consentono ai produttori di innovazione di proteggere le loro innovazioni dalle imitazioni e riproduzioni e di valorizzarle collocandole sul mercato o cedendo l'uso attraverso licenze. Tuttavia, quando i confini del know-how in questione non sono chiari, la difesa dei diritti è piuttosto complessa e contendibile. Una debole protezione dei diritti di proprietà intellettuale ostacola fortemente la produzione di innovazioni limitando l'attività del mercato per il know-how. Con l'avvento delle nuove biotecnologie ed il rafforzamento del regime di proprietà intellettuale, la diffusione gratuita di conoscenze per innovazioni diventa sempre più difficile. Due ricercatori di biomedicina, Heller e Heisenberg (1998), hanno suggerito il rischio degli anticommons, ostacoli che si vengono a creare ai ricercatori quando le conoscenze di base nella filiera innovativa sono brevettate già allo stadio iniziale del processo di ricerca. Questi vincoli creati dalla diffusione dei diritti di proprietà legalmente concessi, aumenta i costi di transazione e pone un serio ostacolo all'efficiente funzionamento del mercato della ricerca. Le imprese private di solito superano questi problemi con accordi di licenze reciproche sui propri brevetti. Questa soluzione risulta invece più difficile per i centri di ricerca pubblica, che non hanno la cultura di brevetto delle loro innovazioni (ne è un esempio il caso del golden rice) poiché la loro missione consiste nell'educare ed informare. Dopo il Bay Dole Act anche le istituzioni pubbliche stanno riformulando i loro goal di ricerca.

5) Razionalità limitata. Una delle ragioni principali per cui i contratti di scambio di risorse sono generalmente incompleti e quindi rendono il mercato inefficiente, è il limitato orizzonte previsionale dei partecipanti al mercato che impedisce loro di elaborare l'intero set di eventi rilevanti atti a prevedere i possibili esiti di una relazione contrattuale. Questa situazione nota come razionalità limitata è responsabile della incompletezza dei contratti, che causano asimmetrie informative tra le parti. Diviene una delle condizioni più importanti nel determinare i costi di transazione che condizio-

nano la scelta delle strutture di governo della organizzazione. Una delle cause del fallimento di mercato è la razionalità limitata dovuta alla limitata conoscenza dei partecipanti alla ricerca delle conseguenze degli eventi che possono condizionare i risultati aziendali. La sopravvivenza dipende quindi dalla capacità della organizzazione di catturare informazioni utili a gestire con forme appropriate di organizzazione l'intero set di attività assegnate ai partner. (Williamson, 1986). Un altro elemento che causa inefficienze di mercato è l'incertezza che permea le attività d'impresa che sorge dalla incapacità di prevedere le conseguenze di eventi non controllabili quali le tecnologie, la volatilità dei mercati fisici e finanziari (conseguenti a operazioni finanziarie speculative ad acquisizioni e fusioni), o decisioni istituzionali non favorevoli alla autorizzazione al rilascio dei prodotti biotech sul mercato (Rosa, 2012).

6.6 Mercati imperfetti e giochi opportunistici

I mercati imperfetti sono una delle cause responsabili della allocazione inefficiente delle risorse (fallimento di mercato). Una situazione di questo tipo si verifica quando viene violata anche una sola delle condizioni del 1° Teorema dell'Economia del Benessere di Pareto (1906). Le principali cause sono asimmetrie informative, razionalità limitata, esternalità, condotte non concorrenziali, incompletezza contrattuale che concorrono a generare i costi di transazione. Un tipico comportamento opportunistico si verifica quando c'è un'asimmetria informativa tra la DBF che svolge il ruolo di agente informato sulle caratteristiche della tecnologia e sulle probabilità di successo della stessa ed il principale (azionisti, finanziatori o grande impresa biotech) che non ha queste informazioni. L'agente in base a questa simmetria informativa può attuare giochi opportunistici che possono essere di tipo: i) ex post o di azzardo morale; al principale non viene svelato il livello di rischiosità della tecnologia, i costi aggiuntivi per l'acquisizione di risorse complementari per ridurre le difficoltà di realizzare la tecnologia o le difficoltà di ottenere l'approvazione del brevetto, o di prevedere i tempi di consegna del prodotto finito ed altro[12]. Il secondo gioco opportunistico

[12] All'inizio degli anni '80, cominciano a diffondersi le nuove tecnologie di elaborazione farmaci basate sull'rDNA, che hanno generato cambiamenti importanti nella disponibilità di competenze professionali ed organizzative. Si sono evidenziate diverse modalità di riaggiustamento dell'organizzazione delle imprese biotech. Si è accentuata la domanda di scienziati esperti in diverse discipline con sviluppo di reti di alleanze strategiche tra diversi soggetti con competenze elevate. Gli scienziati di chiara fama, per la loro reputazione in ambito accademico e pe la loro competenza nello scegliere le modalità più opportune di cooperare, sulla base delle loro conoscenze e competenze hanno svolto un ruolo fondamentale nel collegare queste istituzioni. È cresciuta anche la domanda di manager esperti nella gestione delle tecnologie e nello sviluppo di prodotti per mercati in crescita. Le conseguenze per lo sviluppo della biotecnologia basata sulle competenze scientifiche e professionali per accumulare rapidamente conoscenze e sviluppare tecnologie è il fattore che ha creato forti asimmetrie tra i

è la selezione avversa (opportunismo ex ante) che viene attuata dall'agente nella fase iniziale di stipula del contratto, celando al principale le possibili cause d'insuccesso prima della esecuzione del contratto. Una situazione di questo genere si verifica con l'acquisizione di una società B da parte della società A che non conosce a fondo le caratteristiche della società che acquisisce e cerca di ottenere informazioni ex-ante analizzando i bilanci di tale società. L'asimmetria è elevata, l'impresa (A) si trova in una situazione informativa debole ed affronta un rischio generato da carenza di informazioni nello stadio pre-contrattuale le cui conseguenze saranno verificabili solo dopo la stipula del contratto quando saranno note le conseguenze sulla produzione o sul business della operazione di fusione/acquisizione[13]. Per evitare conflitti dovuti alla incompletezza contrattuale ed ai mercati inefficienti numerose imprese sono state indotte a collaborare con risorse complementari (alleanze fra imprese biotech). A partire dagli anni '80 iniziano a diffondersi i network con forme collaborative quali partnership, joint ventures, franchising, processi di integrazione verticale e orizzontale, operazioni di fusione ed acquisizioni (Hinterhuber e Levin, 1994). La lettera-

partecipanti. Giochi opportunistici sono sorti nella acquisizione di nuovi partner, nella trasmissione di conoscenze non rivelate, nelle operazioni di M&A, nella cessione di brevetti o nelle operazioni di lobbying tese ad influenzare soggetti politici, venture capitalist ed altri.

[13] Sia A un insieme di possibili azioni dell'agente. Sia a un'azione di A (a € A) e θ un indicatore dello stato della natura appartenente ad una distribuzione G (θ). L'azione dell'agente a e lo stato della natura determinano un risultato verificabile x = x (a, θ) ed un pay-off monetario π = π (a, θ). Nel caso in cui il pay-off appartenga al principale P il problema è quello della definizione, da parte di quest'ultimo, di una forma di incentivi s(x) per l'agente tale che questi scelga l'azione che massimizza il valore del pay off. Si indichi con: v [π − s(x)], la funzione di utilità del principale; u[s(x) − c(a)], la funzione di utilità dell'agente; c (a), il costo associato all'azione a dell'agente. Se si indica u^{ϵ} l'utilità di riserva dell'agente, vale a dire il livello di utilità associato alla scelta di non partecipare alla relazione, il problema di agenzia si riduce al seguente: il principale deve scegliere uno schema di incentivi s(x) tale che: v [π − s(x)] = max ; sotto il vincolo [u s(x) − c(a)] ≥ u^{ϵ} Il problema di agenzia formulato in tali termini non ammette sempre soluzioni e solo sotto particolari condizioni queste sono del tipo first best. Il raggiungimento di una soluzione di first best richiede che l'agente sia neutrale al rischio e che il principale conosca sia la funzione di utilità che i criteri di scelta dell'agente e che inoltre possa applicare sanzioni in caso di comportamenti opportunistici da parte dell'agente (Economia agroalimentare: mercati e politiche, Sodano, cap 8). Supponiamo di applicare lo schema P-A alla teoria dei giochi (Carlton e Perloff, 1994, p. 214).

	Impresa 1	Profitti	Impresa 1	Profitti
Impresa 2 = q2 = 240	q1 = 240	P1 = 57,60; P2 = 57,60	q1 = 180	P1 = 54; P2 = 72, 00
Impresa 2 = q2 = 180	q1 = 240	P1 = 72; P2 = 54	q1 = 180	P1 = 64,80; P2 = 64,80

Un modo d'interpretare il problema del P-A è di ipotizzare che l'impresa 2 svolga il ruolo di principale e l'impresa 1 il ruolo di agente. I dati sono forniti da un esercizio svolto secondo il modello di oligopolio alla Stackelberg (1952). Se P vuole indurre A ad adottare un livello di produzione a lui conveniente, deve convincerlo a ridurre la produzione da 240 a 180 fornendogli un incentivo (pay off) pari alla rinuncia del profitto 72 − 54 = 18. Sono possibili diverse soluzioni intermedie fra livelli di produzione che oscillano fra 180 e 240.

tura economica riporta diversi casi di alleanze per ridurre i costi di transazione nel settore biotech, ad esempio: riduzione dei costi di acquisizione delle risorse immateriali attraverso collaborazioni in rete o acquisizione di licenze da parte di soggetti proprietari di know how.

6.7 Asimmetrie informative conoscenza, apprendimento

La informazione asimmetrica è una delle principali cause di fallimento del mercato e quindi occorre approfondire questo punto per meglio comprendere quale tipo di organizzazione sia la più adatta a limitare le conseguenze negative dei costi di transazione. In ambito biotech di questa asimmetria è dovuta spesso ai limiti nella capacità di appropriazione delle risorse immateriali della conoscenza ai partecipanti. Malerba (2005), afferma che esistono dei sistemi di innovazione dove gli attori si differenziano per ruoli, capacità organizzative e interazione con le istituzioni responsabili del processo innovativo. Porta come esempio le diversità dei processi innovativi "science based" del settore farmaceutico rispetto al settore tradizionale della industria manifatturiera e la diversa capacità di assimilare questi processi di imitarli o replicarli. L'appropriazione dipende anche dall'efficacia della protezione della proprietà intellettuale che può essere debole o forte (Teece, 1986): è debole quando le innovazioni sono difficili da proteggere perchè possono essere facilmente decodificate; è forte se le innovazioni sono facili da proteggere in quanto la conoscenza su cui si basano è tacita e/o possono essere protette in modo efficace a causa della loro complessità o perché protette da brevetti e questo è il caso dell'industria farmaceutica. Malerba (2000), suggerisce di usare i due paradigmi mark1 (piccole imprese) e mark2 (grandi imprese) elaborati da Shumpeter per correlare la capacità di appropriazione della innovazione con le caratteristiche della industria. Con Schumpeter mark 1 viene definito un modello tipo "widening" secondo il quale l'innovazione si espande con la continua entrata di nuovi innovatori che non possiedono robusti differenziali d'innovazione secondo una logica prevalente di tipo orizzontale. In ambito biotech corrisponde alla crescita delle start up del tipo DBF di piccole-medie dimensioni in attiva crescita che rappresentano il primo anello di congiunzione fra la ricerca "science based" e la tecnologia di sviluppo.

Il modello Schumpeter mark 2 è definito "deepening"; persegue una logica di crescita verticale con l'affermazione di poche imprese innovatrici secondo una logica di crescita cumulativa. Questa crescita caratterizza i GGB e GGF operanti nel biotech che hanno caratterizzato i modelli organizzativi di tipo FIPCO. Il collegamento con la industria si evince dagli indicatori strutturali usati: dimensione delle imprese e concentrazione (i.e. Bain C4, C8, C20) e la capacità delle imprese di maggiori dimensioni di creare asimmetrie grazie alla

capacità innovativa. Le varie imprese del biotech evidenziano alti indici di concentrazione ed elevate asimmetrie mentre il numero di imprese che entrano è relativamente basso perché le DBF vengono solitamente integrate nei grandi gruppi biotech con accordi contrattuali o in strutture VI. La ricerca di Malerba suggerisce che il modello S-MII è' stato rinvenuto nei settori con economie di scala ed hi-tech (Chimica organica e computazionale, bio-chimica, biotecnologico, ingegneria genetica ed altri). Ogni sistema settoriale si caratterizza per 3 blocchi costituenti: 1. Conoscenza e regime tecnologico; 2. Attori e reti; 3. Istituzioni. Questa distinzione consente di migliorare la comprensione dei seguenti elementi interagenti con l'innovazione: Struttura e confini settori; Agenti e loro interazioni; Processi di apprendimento e innovazione degli specifici settori; Modalità di trasformazioni settoriali; Fattori alla base delle differenti performance di imprese e paesi nei diversi settori.

Conoscenza: non si diffonde né liberamente né a costo nullo tra le imprese e viene assorbita in base alle capacità/competenze delle imprese. Il settore biotech è caratterizzato da conoscenze di tipo scientifico, tecnologico ed organizzativo ed utilizza input di elevata specificità (risorse idiosincratiche) che mutano nel tempo e sono diversamente accessibili. Ciò favorisce diversi processi di accumulazione di conoscenza per innescare lo sviluppo di innovazioni. L'accumulazione è un processo di innovazione incrementale e dipende da: i) connessione e grado di integrabilità fra le conoscenze nel tempo; ii) processi di apprendimento dal punto di vista strettamente cognitivo; iii) evoluzione delle competenze all'interno dell'impresa; iv) accumulo a livello di industria tramite scambi sviluppati in rete. Questo trasferimento avviene di preferenza quando si verificano basse condizioni di appropriazione per cui la conoscenza si diffonde liberamente fra i partecipanti (attori di mercato). Questi interagiscono attraverso processi di comunicazione, cooperazione, competizione, relazioni di mercato e non, alleanze formali tra imprese e reti informali tra individui e tra imprese. L'interazione sistemica di una grande eterogeneità di partecipanti genera scambi di conoscenze per sviluppare e commercializzare l'innovazione. In questo scambio giocano un ruolo importante le istituzioni che possono essere: vincolanti (contratti), più o meno vincolanti (norme brevettuali, norme specifiche, tradizioni e convenzioni), di supporto quando le istituzioni governative emanano provvedimenti tesi a facilitare lo sviluppo interattivo, finanziano le strutture responsabili di creare conoscenza e a diffonderla attraverso l'istruzione, il finanziamento di start up, lo sviluppo di brevetti a protezione dei diritti di proprietà delle risorse intellettuali e normative antitrust. Conoscenza tacita ed esplicita: secondo Teece (1998), il maggior fattore responsabile dell'asimmetria è la proporzione fra conoscenza tacita contenuta nelle innovazioni e conoscenza esplicita, codificata attraverso descrizione semantica veicolata secondo paradigmi verba-

li e concetti formalizzati in teorie, ipotesi, formule e codici interpretabili dagli esperti del settore. È un bene pubblico, divulgata attraverso l'insegnamento e usata dai follower per imitare innovazioni di prodotti (tipico i farmaci generici) non produce vantaggi concorrenziali perché fruibile da tutti a costo nullo. La conoscenza tacita, invece, è impossibile da esprimere in modo verbale o formale ed è rappresentata da tutte le forme di conoscenza e abilità che possono essere scambiate fra soggetti con elevata preparazione in un dato contesto scientifico o tecnologico mediante rapporti personali e che non possono essere trasformate/comunicate mediante formule, diagrammi, descrizioni verbali o istruzioni per l'uso (Collins, 2001). Per la sua fruizione occorre sostenere costi e la decodifica della informazione per un uso finalizzato, richiede abilità, professionalità, esperienza ed investimenti costosi. La conoscenza ontologica contrappone la conoscenza individuale a quella organizzativa; tale dimensione riguarda il processo con cui la conoscenza individuale entra nel patrimonio di conoscenza dell'impresa, sotto forma di routine organizzative integrate e gerarchizzate. La conoscenza bio-tecnologica è strettamente radicata nel settore, nella regione o nell'impresa in cui viene sviluppata, e per questo diventa costoso utilizzarla da altre imprese. Tanto più specifici sono gli investimenti da sostenere per effettuare la produzione di beni per il mercato, tanto più le parti che partecipano alla transazione hanno convenienza a continuare la relazione. Pozzali (2005), presenta due casi di conoscenza tacita nel campo delle terapie geniche, che suggeriscono come questo tipo di conoscenza sia collocabile al confine fra la speculazione teorica e la sperimentazione empirica. Ciò rende difficile descriverla con un linguaggio divulgativo, richiede una terminologia specialistica, descrittiva di modelli scientifici e metodi sperimentali trasmessi attraverso flussi comunicativi altamente formalizzati. I due casi si riferiscono al protocollo di cura nel settore della terapia genica ed alla PCR. Il primo è il trapianto di midollo osseo indispensabile per ripristinare le cellule del sistema immunitario distrutte da alte dosi di farmaco e radioterapia utilizzate nel trattamento del tumore. Il trapianto può però causare anche un effetto collaterale indesiderato detto "Graft-versus-host-disease (GvHD), donatore verso ospite in funzione della risposta immunitaria dei linfociti-T presenti nel midollo osseo del donatore verso i tessuti del ricevente. Il protocollo di terapia genica sviluppato dai ricercatori di MolMed consiste in una terapia che ha il vantaggio di non produrre uno stato immuno-depresssivo, attraverso il trasferimento nei linfociti-T del donatore un gene «suicida» che può essere attivato nel caso di insorgenza del GvHD. Questa operazione di trasferimento genico è attuata con appositi vettori retrovirali: la schematizzazione del trattamento è la seguente: i linfociti-T sono alla base dello sviluppo della GvHD, patologia non controllabile e dall'esito generalmente infausto, che può insorgere a seguito

dei trapianti eterologhi di midollo osseo. Tali linfociti sono fondamentali, perché la loro rimozione totale porterebbe i pazienti ad una condizione di immuno-depressione con insorgenza di recidive tumorali. Viene pertanto introdotto all'interno dei linfociti-T un «gene suicida» che conferisce sensibilità al ganciclovir, normalmente innocuo per tali cellule. Il trasferimento del «gene suicida» all'interno dei linfociti-T consente una modulazione più precisa della risposta immunitaria dei pazienti sottoposti a trapianto. Il principio di azione dei retrovirus è conosciuto ma la conoscenza tacita circa la conversione in piattaforma tecnologica è assai più complessa poiché dipende in forte misura dall'abilità dell'operatore nelle fasi di: i) messa a punto del vettore retrovirale; ii) infezione dei linfociti; iii) verifica dell'efficienza del processo di infezione; iv) selezione dei linfociti trasdotti. Il secondo esperimento di conoscenza tacita riguarda la PCR, tecnica che facilita l'identificazione di segmenti precisi di DNA e riproduce con accuratezza un segmento di DNA in milioni di copie in un breve lasso di tempo. Mullis a partire dal 1983 ha utilizzato una serie di tecniche già conosciute ma non riescono i primi tentativi di duplicare il tratto di DNA target. La mossa decisiva che consente il passaggio ad una piattaforma tecnologica di ampia commercializzazione è stata la sostituzione della polimerasi utilizzata fino a quel momento (il «frammento di Klenow» della polimerasi dell'E. coli), con una polimerasi termostabile detta Taq che non solo sopravvive alle alte temperature di denaturazione, rendendo superflue le operazioni di raffreddamento, ma è anche molto più specifica e sensibile del frammento di Klenow. Con il passaggio alla Taq polimerasi, la piattaforma tecnologica può ritenersi completata e segna il passaggio alla fase della commercializzazione. L'intero processo della messa a punto della PCR è stato descritto dal dottor Scharf della Cetus (Rabinow, 1996). Questi due esempi dimostrano come le caratteristiche epistemologiche della ricerca scientifica appaiono con particolare evidenza proprio all'interno del settore delle biotecnologie, dove la separazione tra teoria e prassi sono particolarmente sfumate e lo scopo finale delle attività di ricerca non consiste tanto nella scoperta di regolarità o leggi di carattere generale, ma nella produzione di nuovi artefatti. Le scoperte biotech suggeriscono che la conoscenza specialistica aumenta la difficoltà di scambi di informazioni. Nel mercato la frequenza delle transazioni riduce spesso la incertezza poiché arricchisce il mercato di informazioni su prezzi, quantità di prodotto scambiato, qualità del prodotto o prestazioni, numero di partecipanti fornite dalle transazioni avvenute. Il volume di prodotto scambiato aumenta la liquidità del mercato e contribuisce ad aumentare la trasparenza del mercato. I costi fissi di gestione vengono ripartiti fra più transazioni e l'organizzazione interna diventa comparativamente più efficiente rispetto al mercato come sistema di governo degli scambi. Risulta rilevante spiegare come i costi di

transazione interagiscano nella evoluzione della impresa biotech verso forme integrate di produzione nei network di reti, cluster, distretti, o catene. Williamson (1981), afferma che la frequenza e la specificità delle transazioni individuano due forme di organizzazione estreme: i) mercato, tanto più efficiente quanto maggiore è la frequenza delle transazioni e quanto minore è la specificità degli investimenti; ii) l'organizzazione gerarchica che sostituisce il mercato inefficiente coordinando le transazioni all'interno della propria organizzazione. Anche l'organizzazione come il mercato, può rivelarsi inefficiente e provocare un'ibridazione intermedia tra mercato e gerarchia. Le cause di fallimento dell'organizzazione gerarchica sono i costi d'uso dell'organizzazione dovuti a:

- perdita di controllo dell'organizzazione all'aumentare delle dimensioni;
- distorsioni nell'acquisizione delle risorse nelle strategie espansive;
- manipolazione delle informazioni;
- giochi opportunistici;
- inerzie organizzative.

6.8 Costi di transazione e mercati imperfetti

Utilizzando i contributi della teoria dei costi di transazione, della teoria dell'agenzia (Coase, 1937) e la teoria delle capacità dinamiche (Teece, 1996), è stato elaborato da Reve (1990) un modello per verificare come i contratti interni ed esterni dell'impresa possano contribuire a migliorare l'efficienza degli scambi riducendo i costi di transazione (Miraglia, 2012)

Le transazioni vengono classificate in: i) a bassa specificità se le risorse (es. acquisto ricorrente di prodotti standardizzati) vengono scambiate in mercati che assicurano condizioni di efficienza accettabile, prevedendo eventualmente alcuni meccanismi correttivi che riguardano soprattutto una diffusione delle informazioni ai partecipanti in modo che questi siano informati delle condizioni di mercato; ii) a elevata specificità se le transazioni sono meno frequenti o si riferiscono a oggetti più complessi (es. prodotti realizzati con impiego di biotecnologie complesse, con maggiori contenuti di conoscenze non rivelate) che necessitano di periodi di apprendimento prolungati per la messa a punto delle tecnologie e mutamenti organizzativi frequenti per tenere il passo della innovazione biotecnologica. Circa l'effetto dei costi di transazione (Ctra) sugli scambi vengono ipotizzate due forme estreme di scambio fra le quali si possono inserire tutte le modalità di scambio attuate a seconda del contesto di mercato: i) scambi attuati in un contesto di mercato perfettamente concorrenziale a costi di transazione nulli; ii) scambi effettuati all'interno di una organizzazione gerarchica per ridurre attraverso accordi di vario tipo i costi di transazione causati dalle inefficienze di mercato. Fra queste due forme

estreme esistono forme intermedie definite ibride che rappresentano gli adattamenti adottati dalle imprese per tutelare i loro interessi[14]. La prima forma di scambio si riferisce al mercato concorrenziale in cui gli operatori scambiano prodotti in condizioni di perfetta concorrenza, a costi di transazione nulli. Lo scambio avviene fra due soggetti che conoscono le condizioni di mercato. La seconda forma di scambio si attua in condizioni di inefficienza del mercato e questa situazione genera costi di transazione rendendo conveniente trasferire gli scambio all'interno di una organizzazione governata in modo gerarchico nell'agenzia dove un soggetto detto "principale" a cui viene riconosciuta l'autorità di coordinare le attività dei vari "agenti" rappresentati da imprese integrate nella organizzazione gerarchica i cui comportamenti sono subordinati alle regole del principale e gli scambi sono governati da relazioni contrattuali. (Grossman e Hart, 1984; Menard, 2004). Le transazioni effettuate all'interno della organizzazione gerarchica sono svolte con l'assistenza di terze parti che svolgono la funzione di intermediazione (es. liberi professionisti, esperti di mercati finanziari) il cui compito è facilitare l'accordo fra le parti riducendo la possibile comparsa di giochi opportunistici. Questa situazione si verifica nel caso di collaborazioni fra la piccola impresa biotech specializzata in R&S, che ha rapporti di complementarità con la grande impresa biotech (GGB), che esercita il proprio potere contrattuale come principale attuando forme d'integrazione dettando le condizioni che regolano la distribuzione dei costi e benefici della collaborazione. Le forme ibride di collaborazione (franchising, collective trademarks, partnership, licensing, cooperazione, alleanze, IV ed altre) possiedono caratteristiche intermedie sia sotto il profilo degli incentivi alle attività di sviluppo della innovazione, sia per il controllo amministrativo sulle decisioni dei soggetti presenti nella organizzazione. Le tre forme ibride più diffuse riguardano: a) l'aggregazione di risorse materiali e immateriali (resource pooling); b) la regolazione degli scambi all'interno della organizzazione attraverso contratti; c) la competizione in un contesto di mercato concorrenziale dove la regolazione è meno necessaria della collaborazione. Nel primo caso si osservano gruppi di imprese che cooperano mettendo insieme risorse per realizzare un progetto comune e concedono la leadership ad un soggetto che possiede una capacità di governo strategico della filiera. Il modello di organizzazione, intermedio fra gerarchia e mercato, è finalizzato a ridurre i costi di transazione specie nella contrattazione dei beni intermedi di produzione.

[14] In ambito biotech esistono varie forme intermedie che prevedono diversi vincoli di collaborazione: joint venture, partnership con scambio di azioni, partecipazioni di minoranza, accordi per cessione di licenze, alleanze bilaterali basate su contratti e alleanze unilaterali basate su contratti, CEO – Contract research agreement, fusioni ed acquisizioni, forme di IV. (let 192).

6.9 Costi di transazione ed organizzazione gerarchica

Nell'effettuare lo scambio di risorse materiali e immateriali possono sorgere costi di transazione dovuti a difficoltà nel reperire informazioni su: i) materiali per la ricerca, tecnologie, mercati (clienti e fornitori) necessarie a ridurre le asimmetrie e le incompletezze informative; queste difficoltà fanno parte di: i) costi d'uso del mercato; ii) negoziazione o arbitraggio che comprendono le attività connesse alla negoziazione della transazione ed alla conclusione del contratto; iii) contenimento dei comportamenti opportunistici degli operatori poiché ogni operatore agisce in condizioni di razionalità limitata, conoscendo la propria funzione di utilità e disponendo di informazioni esclusive, persegue il proprio interesse personale. Sono costi d'uso i costi di gestione della struttura gerarchica; iv) costi di assicurazione sostenuti per fronteggiare il rischio che alcune transazioni non vadano a buon fine. Ad esempio un'impresa può assicurarsi per fronteggiare l'inadempienza della controparte, il rischio di essere inadempiente per l'acquisto di risorse aggiuntive a quelle previste dal contratto di fornitura; v) costi di controllo e di sanzionabilità comprendono le attività di controllo dell'attuazione del contratto, la regolazione delle deviazioni rispetto ai termini concordati, l'imposizione di sanzioni che ristabiliscano le condizioni specificate nel contratto. In questo caso è preferibile sostituire al mercato inefficiente il trasferimento della transazione all'interno di una organizzazione gerarchica regolata da una autorità che fissa il prezzo. Ciò consente una maggiore autorità nella soluzione dei problemi, che comporta un'efficace gestione del coordinamento tra le parti, però causa l'aumento dei costi burocratici e una maggiore rigidità di gestione dell'impresa con incremento dei costi di agenzia. Il passaggio dal mercato alla organizzazione gerarchica è dettato dalla necessità di minimizzare i costi di transazione, dovuti ad inefficienze di mercato o interne all'impresa a causa di contratti incompleti, investimenti in risorse specifiche, razionalità limitata asimmetrie informative e conseguenti giochi opportunistici. Sono incompleti i contratti le cui clausole sono esplicitamente descritte e conosciute alle parti contraenti ma non sono verificabili le conseguenze o sono eseguibili con certezza o in via forzosa da terze parti, nel caso sorgano controversie tra i contraenti. Più precisamente si può affermare che le cause più frequenti di incompletezza dei contratti sono: i) impossibilità da parte dei contraenti di prevedere le conseguenze in termini di costi di ogni possibile evento futuro prevedibili solo attraverso congetture o distribuzioni probabilistiche; ii) elevati costi di contrattazione sostenuti dalle parti per accordarsi su ogni singolo evento e sua descrizione esaustiva nel contratto (modalità di manifestazione, frequenza, costi); iii) elevati costi legali per forzare l'esecuzione del contratto in caso di inadempienze; iv) difficoltà di far rispettare la relazione contrattuale, a causa dello squilibrio tra le parti.

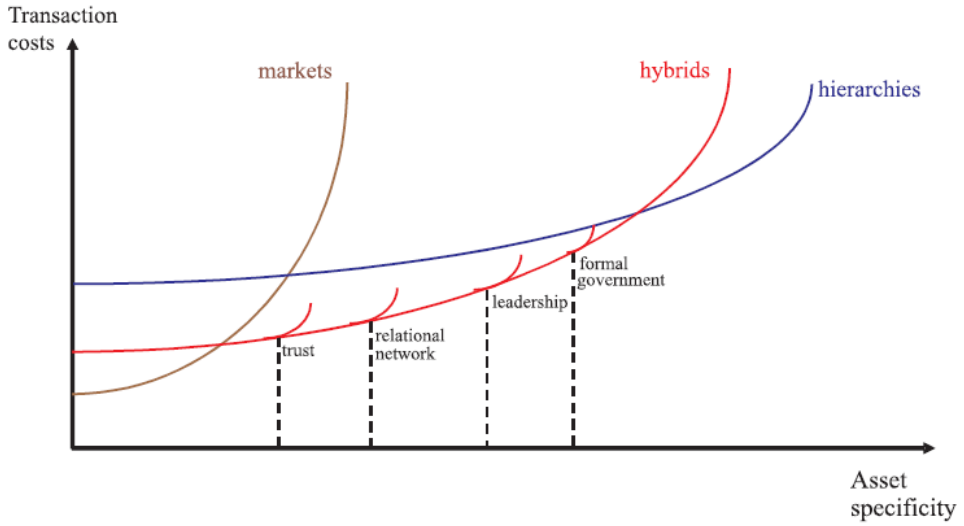


Figura 6.1. Rappresentazione delle curve dei costi di transazione e forme di organizzazione in due situazioni estreme. Fonte Menard, 2004

Di seguito viene illustrato un modello empirico di organizzazione gerarchica elaborata sui costi di transazione e sulle competenze organizzative di una ipotetica filiera biotech al fine di minimizzare gli effetti di inosservanza dei diritti d'uso delle risorse (materiali, immateriali, capitale, lavoro) causate da imperfezioni di mercato nei diversi stadi di una catena del valore biotech. La difficoltà di gestire la pipeline farmaco risiede nella lunghezza del periodo di elaborazione di un prodotto che può richiedere oltre dieci anni per essere completata, nella articolazione delle fasi di sviluppo della pipeline (pre-clinico, clinico, approvazione, industrializzazione e commercializzazione), nella gestione dei diversi gruppi di attività inerenti le fasi, la specificità delle risorse di capitale e lavoro utilizzate, l'ammontare del rischio di fallimento nelle fasi di sviluppo del prodotto.

Nella scelta della modellizzazione della catena è necessario individuare il tipo di organizzazione gerarchica più adatta a gestire gli interessi di tutti i soggetti coinvolti negli scambi. Ciò è dovuto alle molte variabili implicite che possono essere rilevate solo attraverso colloqui, in deep interview, riunioni, sondaggi altri metodi orientati a esplorare le reali intenzioni dei partecipanti. L'aumento degli stadi o fasi della catena aumenta esponenzialmente il numero di variabili decisionali, determinando la comparsa di slack organizzativi causati dalla imperfetta conoscenza dei mercati delle risorse, tecnologie, prodotti/processi. Essendo le attività svolte nell'ambito di una organizzazione chiamata a coordinare lo svolgimento di attività altamente interdipendenti, difficili da standardizzare,

combinare e valutare, si possono aggregar le attività in moduli e gestire questi moduli in una tradizionale organizzazione aziendale per reparti. Nel modulo si possono identificare, unità funzionali altamente interdipendenti, raggruppate in sottosistemi omogenei (modulo ricerca, modulo gestione della produzione, modulo sperimentazione, modulo marketing) che consentono di individuare e coordinare le attività di competenza con la minima dispersione entropica.

6.10 Il settore biotech: regolazione dei rapporti di scambio

A partire dagli anni '80 avviene un profondo cambiamento nel settore biotecnologico col diffondersi di nuove tecnologie basate sull'r-DNA che coinvolgono nuovi attori e competenze nei processi di innovazione. Emergono nuovi paradigmi scientifico-tecnologici fondati sulla biologia molecolare, sull'ingegneria genetica (manipolazione diretta di materiale genetico, riprogrammazione finalizzata di organismi biologici), sulla bioinformatica (big data analisi di dati generati da strumenti, esperimenti in HTS, banche dati) e sorgono nuove società dedicate alle attività biotecnologiche quali NBC, Big Pharma, DBF - Content companies ed altre società di supporto quali CRO, CSO, CMO. L'interfacciamento fra queste società è reso possibile dagli sviluppi della ICT che genera nuovi modelli organizzativi sviluppati con istituzioni eterogenee: università, enti di ricerca privati e pubblici, start up, incubatori sostenuti finanziariamente dal capitale di rischio fornito da soggetti esterni rappresentati da business angel, venture capitalist, fondi di private equity. La funzione delle NBC è di mobilitare le conoscenze fondamentali sviluppate nelle università per incorporarle nelle tecnologie abilitanti e realizzare nuovi prodotti per alimentare il business biotech. Il modello di network che si fonda sul potenziale capitale intangibile della NBC in grado di accelerare la realizzazione di prodotti o processi, con un adeguato sistema di protezione dei diritti di proprietà intellettuale. La complessità economica del prodotto biotech la si evince dalle caratteristiche della catena del valore di uno dei comparti economicamente più interessanti della industria biotech: la industria farmaceutica. La realizzazione di un prodotto richiede generalmente quattro stadi ognuno ripartito in diverse fasi di sviluppo: 1) stadio pre-clinico di ricerca e sviluppo (R&S) di un nuovo principio attivo (lead); 2) stadio clinico di sperimentazione del lead sviluppato in tre fasi; 3) stadio di approvazione e produzione industriale del farmaco; 4) stadio della commercializzazione. I costi di transazione, le competenze organizzative, il numero elevato di collaborazioni[15] spiegano la scelta di specifiche forme di governo dell'organizzazione. (Teece et al., 1994). La scelta della forma di governo dipende dalla complessità della tec-

[15] Gli scambi possono essere attuati secondo tre strutture di mercato: perfetta concorrenza, oligopolio e monopolio. Ogni struttura assume la massimizzazione del profitto ma comporta diverse modalità di fissazione del prezzo che dipende dal potere di mercato delle imprese.

nologia sviluppata per fasi ad ognuna delle quali corrispondono transazioni fra partner diversi. Il governo delle transazioni si basa sul rapporto di agenzia tra due soggetti, dei quali il principale obbliga l'agente a svolgere delle mansioni. Il rapporto di agenzia si rende necessario perché esistono asimmetrie informative che si manifestano in presenza delle seguenti condizioni: i) sostanziale incertezza del verificarsi di eventi di filiera non esplicitati da transazioni; ii) presenza di asimmetrie informative come conseguenza della imperfezione di mercato; iii) soggetti che partecipano agli scambi con interessi divergenti e propensioni al rischio diverse.

6.10.1 Agenzia: costi di transazione, strutture gerarchiche, brevetti

Si stima che i costi di transazione per la creazione e la difesa della proprietà intellettuale delle risorse in ambito biotech costituiscano il 10% dei costi sostenuti dalle imprese (Desprez, 2002)[16]. Williamson suggerisce l'agenzia come organizzazione gerarchica, in grado di ridurre i costi di transazione rispetto al mercato. Al "principale" si riconosce la capacità di regolare lo svolgimento ordinato delle transazioni, nella redazione delle disposizioni contrattuali e nella risoluzione delle controversie in caso di conflitti con gli agenti. I brevetti possono avere un ruolo importante nella riduzione dei costi di transazione poiché tutelano i diritti di proprietà dell'invenzione verso la predazione del libero mercato ma a loro volta impongono dei costi per gestire il sistema di protezione (meccanismi di controllo, arbitrato, dispute legali ed altro). I paesi di nuova industrializzazione hanno cercato di limitare lo strapotere delle MNC (Monsanto, Bayer, Pionier ed altre) non riconoscendo i brevetti imposti sui prodotti ogm come semi o farmaci cercando di tener fuori dalla copertura brevettuale i comparti cruciali dell'innovazione e di sviluppo per imitazione dei prodotti brevettati (reverse engineering). Nel contesto biotech si sono verificati cambiamenti importanti nel funzionamento del mercato. Non è più la transazione di mercato attraverso la quale si genera lo scambio ed il prezzo ma è il contenuto immateriali dei prodotti biotech quali conoscenza scientifica, esperienza e competenza incorporate a contribuire maggiormente nella determinazione del prezzo. Protette da brevetti sono in grado di assicurare la rendita monopolistica ed altri vantaggi economici quali l'incremento di valore dell'impresa sul mercato azionario. Gilbert and Newbery (1994) hanno elaborato il concetto di "efficienza dinamica" per definire la capacità dell'impresa di modificare la propria struttura organizzativa e gerarchica, generando nuove conoscenze attraverso un approccio proattivo che

[16] In Francia le start up attive nei settori delle scienze della vita stanno vedendo una crescita esplosiva (biotech, medtech, farmaceutica, health tech e e-health). In Europa sono circa 25.000 le aziende specializzate in tecnologie mediche, di cui più di 1.000 concentrate in Francia. Tra queste, il 94% sono piccole imprese (ovvero impiegano meno di 250 persone).

sostituisce la risposta passiva agli stimoli esterni d'innovazione. Coase (1937), enuncia 3 tipi di costi generati dalle transazioni in questi mercati: i) costi di coordinamento; ii) costi motivazionali, iii) costi per imperfezioni di mercato per specificità delle risorse, scarsa frequenza delle transazioni, incertezza, asimmetrie informative. Il forte sviluppo relazionale fra i soggetti che in una collaborazione biotech formano la catena verticale R&S-Tecnologia-Produzione-Mercato svolgono un ruolo strategico nella combinazione di risorse materiali ed immateriali verso la realizzazione di produzioni all'elevato contenuto innovativo (Nogueira e Battaglia, 2012)[17].

L'apprendimento organizzativo che sta alla base dell'evoluzione della organizzazione può essere descritto da due elementi: 1) l'ambiente selettivo della competizione; 2) l'attitudine delle imprese a collaborare in funzione di un processo decisionale strategico, unificante e responsabile della selezione di cambiamenti alternativi (variazioni) nelle routine gestionali.

[17] Un modello frequentemente usato per spiegare le conseguenze dei rapporti relazionali è il "Dilemma del prigioniero" (Carlton-Perloff, 1994, p 214), la cui premessa consiste nella riduzione dei costi e nell'ottenimento di benefici. La scelta di una strategia comporta un vantaggio economico che ogni giocatore cerca di massimizzare. Ogni giocatore può scegliere di cooperare o competere con l'altro giocatore. Possono verificarsi quattro situazioni a cui corrispondono diversi vantaggi economici: cooperazione unilaterale, cooperazione reciproca, defezione unilaterale, defezione reciproca. Brandenburger e Nalebuff (1996) suggeriscono che un'agenzia può usare la teoria dei giochi per ottenere sia guadagni a somma positiva o a somma nulla evitando la competizione reciprocamente distruttiva, cambiando diversi aspetti del gioco: i giocatori, la percezione dei giocatori dei profitti di ritorno del rischio associati al gioco, lo scopo del gioco, il guadagno di un soggetto dipendente dal comportamento collusivo o elusivo verso l'altro soggetto. Si ipotizza che per le due imprese siano possibili due possibilità produttive 240 o 180 unità. Nella figura sono riportati i risultati numerici dei profitti realizzati combinando le strategie:

Strategia 1				Strategia 2			
q2 = 240	q1 = 240	qtot =	480	q2 = 240	q1 = 180	qtot =	420
P2 =57,60	P1 =57,60	Ptot =	115,2	P2 =54	P1 =72	Ptot =	126,0
Strategia 3				Strategia 4			
q2 = 180	q1 = 240	qtot =	420	q2 = 180	q1 = 180	qtot =	360
P2 =72	P1 =54	Ptot =	126,0	P2 =64,8	P1 = 64,8	Ptot =	129,6

Questo schema sembra emulare l'ipotesi congetturale del modello di oligopolio (Carlton-Perloff, 1997, p 214; Clarke, 1991, p 58). Dato il profitto della impresa 1: $P = p^*x - c(x)$; la condizione di massimizzazione del profitto è: $dP/dX = dp/dx^*x + dx/dx^*p - dc/dx = 0$ quindi $dp/dx^*x + p = dc/dx$. Nel duopolio di Cournot la condizione di massimo profitto è: $\text{Max } P = p + (dp/dx_1{}^*x_1)\ (1 + dx_2/dx_1) - c' = 0$. La variazione congetturale dx_2/dx_1i spiega l'ipotesi della impresa 1 sulla reazione, intesa come variazione di quantità della impresa 2. Supponiamo la sostituzione nel mercato: $- dp/dq1^*dq1 + dp/dq1^*dq2 = 0$ si ottiene il SMS = $dq2/dq1 = dp/dq1/dp/dq2$. Ora ipotizziamo due domande inverse: da $q1 = 20 - 2P$ si ottine la domanda inversa $p = 10-0{,}5q$ e dalla domanda $q2 = 32-4p$ si ottiene la domanda inversa $p= 8 - 0{,}25q2$. Le derivate delle due domande sono $dP/dq1 = - 0{,}5$ e $dp/dq2 = -0{,}25$ quindi $dq2/dq1 = -0{,}5/-0{,}25 = 2$ che è il valore della ipotesi congetturale in questo mercato.

6.10.2 Divergenza degli interessi fra i soggetti della organizzazione gerarchica

Il dilemma del prigioniero è utile per spiegare le situazioni di conflitto all'interno del network costituito all'interno dell'impresa o nel network.

Caso 1 - un primo tipo di conflitto sorge nella impresa manageriale nella quale si scontrano gli interessi fra: azionisti che rappresentano la proprietà dell'impresa e perseguono gli obiettivi di sviluppo proiettati nel lungo periodo ed i manager che perseguono la massima remunerazione della loro attività e sono quindi portatori di interessi di breve periodo. Essendo coinvolti nei meccanismi gestionali dell'impresa sono in posizione asimmetrica poiché dispongono di informazioni non rivelate agli azionisti, decidono in un contesto di rischio limitato e sono nella condizione di principale per il ruolo che è loro riconosciuto dai proprietari. I proprietari-azionisti non direttamente coinvolti in decisioni gestionali sono interessati alle attività di sviluppo della impresa nel lungo periodo: R&S, per acquisire innovazioni trasferibili, sviluppi tecnologici e industriali per migliorare la competitività dell'impresa, sviluppi commerciali per aumentare il valore aggiunto della filiera. Un altro obiettivo è la ricerca della forma organizzativa più adatta a conseguire questi obiettivi rispetto al contesto di mercato in cui operano e le condotte da attuare tenuto conto dell'incertezza e della incompletezza dei mercati. Ciò significa destinare una quota rilevante di profitti alla innovazione ed alle strategie di sviluppo dei mercati. I manager sono responsabili delle scelte strategiche dell'impresa che impone notevoli responsabilità e professionalità nella scelta delle attività del piano gestionale compatibile con i vari rischi dell'impresa biotech. Un'altra decisione riguarda la ripartizione dei diritti residuali rappresentato dal surplus che necessita di un accordo fra i proprietari interessati alla remunerazione del capitale investito attraverso i dividenti ottenuti dal valore dello stock sul mercato azionario e l'obiettivo dei manager interessati ad appropriarsi degli utili dovuti al successo delle loro decisioni. Lo sforzo dei manager è quindi rivolto a massimizzare la quota di utili che è un obiettivo di breve periodo e sono meno interessati a sviluppare le attività di innovazione che richiedono lunghi periodi di maturazione prima di produrre risultati atti a generare profitti.

Caso 2 - Un secondo caso di conflitto che si verifica a causa di asimmetrie informative è la divergenza fra Venture Capitalist (VC) ed impresa biotech DBF sulla valutazione del rendimento costi/ricavi, sulla durata dell'investimento, sulla condivisione di responsabilità gestionali. Il VC desidera cessare la collaborazione con l'impresa start up appena è in grado di realizzare un ricavo soddisfacente uscendo dalla venture dopo un periodo massimo di tre anni. La DBF ha invece una prospettiva di sviluppo proiettata nel lungo periodo necessario per sviluppare i vari stadi di elaborazione del prodotto. Questa divergenza di interessi può essere fonte di contrasti e dar luogo a comportamenti opportuni-

stici. Per il VC il VAN e il TIR (tasso di rendimento interno) sono strumenti di valutazione della convenienza economica da considerare al momento dell'investimento, mentre la sua durata rappresenta un costo di opportunità poiché: i) più si allunga il periodo di maturazione del prodotto, più diminuisce il valore attuale dei flussi di profitto futuro a causa del tasso di sconto; ii) preclude la possibilità del VC di effettuare investimenti più vantaggiosi; iii) aumenta il rischio di fallimento del mercato. Solitamente lo sviluppo di una start up dedicata allo sviluppo di un prodotto si prolunga per un periodo di 5 – 8 anni caratterizzato dai seguenti stadi di sviluppo: 1) early business stage (un anno, fasi di seed financing, start up, early stage); 2) business expansion stage (2-4 anni, fasi di 2nd stage e 3rd stage); 3) late stage (2-3 anni, fasi di early mezzanine, financing, bridge financing, bridge loan, liquidation, IPO). Secondo Dosi e Nelson (2014 let 242), l'impresa in questo periodo svolge ripetuti e costosi esperimenti per migliorare la performance attraverso soluzioni migliorative. Gli accordi che intercorrono tra il finanziatore (business angel, venture capitalist ed altri) e gli imprenditori nella prima fase sono caratterizzati, dallo scarso valore dell'impresa condizionata da vincoli pre-accordo, da un'elevata incertezza del successo delle tecnologie e dei prodotti da elevati costi di esecuzione delle attività sperimentali. Tali fattori comportano quindi costi di agenzia per ridurre comportamenti sleali attraverso rapporti contrattuali. Williamson evidenzia la difficoltà di regolare i rapporti con contratti completi causa la razionalità limitata nel prevedere gli assetti futuri di mercato. Entrambe le parti dell'accordo sono soggette a giochi opportunistici, oltre all'azzardo morale ed alla selezione avversa. Il primo è un caso di mancato impegno da parte di una delle parti nella osservanza del contratto dato dalla mancata possibilità di osservare le azioni effettivamente attuate e dall'altro la possibilità di espropriare parte dell'idea o dei suoi contenuti a una delle due parti. Quindi, il tempo per l'impresa DBF non è una variabile da minimizzare ma un prerequisito da utilizzare nella creazione di valore. Per il VC è una variabile opportunistica da minimizzare che può decidere di prolungare se sussistono le seguenti condizioni: i) la reputazione dell'imprenditore partner; ii) la possibilità di far parte dello staff dirigenziale della start up; iii) l'intervento nelle decisioni strategiche soprattutto nella seconda parte quando la start up entra nel "mature stage" ed è prossima ad essere quotata in borsa (IPO). In questa fase si chiariscono le potenzialità commerciali; iv) la conoscenza del mercato target con una elevata probabilità di crescita del business; v) la scalabilità associata al modello di business; vi) le caratteristiche della catena del valore in funzione del modello di network adottato; vii) le fonti di rischio. Come regola empirica esse debbono consentire di assicurare un rendimento economico almeno pari a 10 volte l'investimento effettuato in un lasso di tempo di 5-10 anni. Le due opzioni a disposizione sono la definizione di contratti completi per quanto possibile e la definizione del rapporto principale-agente. I VC

preferiscono la prima opzione e vanno alla ricerca di variabili di riferimento per la definizione di un contratto[18] che annoveri le clausole relative ai costi di transazione, alla razionalità limitata e all'opportunismo derivante dalla asimmetria informativa esistente tra le parti.

6.11 Network, mercati e reti sociali

I network[19] sono strutture facilitanti lo scambio fra soggetti appartenenti a gruppi dedicati ad attività innovative complesse per le quali sono richiesti intensi apporti di conoscenza, di risorse materiali, immateriali e finanziarie. Questo tipo di organizzazione si espande in ogni direzione senza alcun limite dettato da esigenze contingenti e consentono scambi di risorse senza utilizzare i mercati tradizionali. Lo scambio non richiede come riferimento segnali di prezzi o prezzi concordati nella organizzazione gerarchica perché le norme condivise fra partner del network garantiscono l'equità del risultato dalla transazione. Le norme condivise di comportamento possono essere esaminate attraverso la socializzazione e la tradizione, tra membri di un gruppo sociale che condivide l'appartenenza sociale, status professione, etica, appartenenza ad una data industria. Norme di comportamento fiduciarie possono anche evolvere nel tempo in cui gli scambi vengono ripetuti tra partner o membri dello stesso gruppo sociale (Kreps 1990). Le imprese biotech NBF, DBF, GGB, GGF ed altre hanno la possibilità di acquisire conoscenze scientifiche attraverso la rete dei networks in cui partecipano scienziati, esperti in settori complementari, manager di imprese e tutti quei soggetti che per condivisione di interessi vengono classificati come stakeholders[20]. Le NBF traggono vantaggio dalla diffusione di informazioni scientifiche attraverso il network questa conoscenza non solo è solo fattuale, soggetta alle norme a cui sono sottoposte le fonti di divulgazione scientifica, (revisione, copyright), ma sarà anche oggetto di esame da parte degli esperti di NBF e di altri scienziati-dipendenti. Quando gli scienziati di una NBF conducono ricerche collaborative con scienziati esterni, la conoscenza di questi ultimi viene integrata direttamente nel programma di R&S in corso della NBF. Gli scambi di social network consentono alle NBF di ridurre i loro costi di ricerca e sviluppo accedendo ai progetti di ricerca e relativi report di università finanziate dai con-

[18] Il contratto può esser formulato secondo diverse modalità: i) lettera d'intenti stilata quando le parti abbiano valutato positivamente l'interesse a realizzare un accordo; ii) processo di "due diligence" svolto durante la trattativa, ma specialmente dopo la lettera d'intenti, per un equo valore dell'impresa in base alle potenzialità di reddito; iii) conclusione della trattativa, se le parti trovano un accordo si stipula il contratto.

[19] Il network più importante a livello europeo è lo EU Biotechnology Network composto da 1829 soci di 42 paesi.

[20] Le reti si differenziano in: reti di conoscenze e abilità specifiche; reti di industria e fornitura; reti di finanza e sviluppo industriale.

tribuenti. L'utilizzo dei social network elimina i costi legati ai mercati poiché i contratti sono meno onerosi da negoziare e non comportano l'uso di risorse idiosincratiche. I network sociali possono fornire maggiore protezione contro l'appropriazione illecita. In alcuni casi conoscenze che rappresentano un contributo originale alla scoperta possono non essere brevettabili o la protezione può essere troppo lenta e/o troppo ristretta per impedirne l'appropriazione illecita. La necessità di proteggersi da appropriazione illecita, possono spingere le NBF a governare gli scambi di conoscenze nel loro ambito ristretto. In particolare, con il progredire dei programmi di ricerca, il loro valore diventa più definito, riducendo il valore marginale degli input esterni delle conoscenze scientifiche, mentre aumenta l'incentivo alla appropriazione. In particolare, molte università viene limitato il periodo di tempo in cui i dipendenti possono lavorare per altre istituzioni e/o l'ammontare del reddito che possono ricevere da consulenze esterne. Tuttavia, scienziati e ricercatori universitari possono essere disposti a fornire conoscenze scientifiche a un NBF attraverso la collaborazione scientifica, se possono ottenere vantaggi secondo un contratto o tramite rapporti fiduciari di reciprocità. Una NBF può anche essere in grado di scambiare informazioni con scienziati talentuosi permettendo ai suoi dipendenti di partecipare a scambi esterni di conoscenze scientifiche con partecipazioni collaborative di vario tipo. Due fattori emergenti possono cambiare le tendenze di scambio sociale della conoscenza attraverso le reti biotech. Uno è il cambiamento del luogo dell'innovazione. Molte scoperte di base sono fatte all'interno di imprese appartenenti a gruppi privati. Si cita la Genentech classificata al quarto posto per numero di citazioni fra i centri di ricerca in genetica e biologia molecolare, davanti a prestigiose università di ricerca come Harvard, Princeton e MIT. Poiché questa tendenza continuerà, i poli di conoscenza avanzata saranno rappresentati da queste imprese e la dipendenza di molti NBF dalle università per scambi scientifici potrà diminuire, riducendo l'importanza dell'accesso e della partecipazione alle reti di scambio. La seconda tendenza potrebbe cambiare il ranking delle istituzioni produttrici di conoscenza scientifica. Dal canto loro le università stanno diventando più attente a proteggere i diritti di proprietà intellettuale, ponendo ulteriori restrizioni al rilascio di notizie su ricerche, esperimenti e risultati, aumentando i costi della trasmissione di preziose conoscenze scientifiche dalle università alle imprese (Bay Dole Act).

6.12 Organizzazione gerarchica e integrazione verticale in ambito biotech

L'integrazione verticale fa parte delle attività di collaborazione interaziendale costituite usando diverse forme di coordinamento quali alleanze, joint venture, partnership tra acquirenti e venditori, contratti di subappalto, licenze, franchising, collaborazione di R&S, consorzi. Secondo Coase (1937), questo comporta il

trasferimento della proprietà o del controllo di parti della filiera ad una organizzazione che si sostituisce al mercato nel coordinamento degli scambi ai diversi livelli con l'obiettivo di ridurre le inefficienze di mercato. Un'impresa verticalmente integrata possiede la proprietà o il controllo anche sulle attività limitrofe filiera che si estende dalla R&S fino alla distribuzione (Perry, 1989). La decisione di effettuare la transazione scegliendo fra le varie forme possibili fra i due estremi del mercato e l'estremo opposto FIPCO realizzato attraverso l'agenzia, dipende da molti fattori che fanno riferimento alle caratteristiche del settore in cui si svolge il processo. Nell'industria tradizionale la decisione si basa su fattori fisici che causano il sorgere costi di transazione; nel contesto biotech i fattori immateriali come le conoscenze scientifiche esclusive e tacite, le competenze e le capacità degli addetti suggeriscono di attuare le transazioni in organizzazioni integrate. Nell'ambito biotech si possono citare le cause più frequenti: i) inefficienze di mercato; ii) difficoltà di arbitraggio; iii) acquisizione dai GGF-GGB di risorse tacite rilevanti o esclusive sviluppate nelle DBF ai diversi livelli della catena. Per transazioni frequenti che riguardano beni a bassa specificità, facilmente accessibili, bassi costi di transazione, la soluzione di mercato è quella più praticata. Nel caso di transazioni meno frequenti o che riguardano attività più specifiche, dove i costi di transazione sono più elevati, è più conveniente l'adozione di forme d'integrazione perché le economie di scala ed i risparmi sui costi di transazione possono essere pienamente realizzate all'interno dell'impresa integratrice. L'integrazione è quindi opportuna nel caso in cui le transazioni si riferiscono a scambi di risorse specifiche in condizioni di incertezza. I contratti bilaterali sono la forma di relazione contrattuale preferita nel caso le transazioni non siano frequenti e riferite a beni a basso grado di specificità. Demsetz (1991), sostiene che l'importanza di ridurre il costo dell'informazione è il principale fattore determinante lo sviluppo verticale dell'impresa. La conoscenza diventa pertanto in questo contesto una risorsa idiosincratica di esclusivo possesso dei soggetti che fanno parte di uno specifico circuito sperimentale. Questo approccio si è arricchito teoricamente con i concetti di specificità, opportunismo, diritti di proprietà residuali nel contesto di contratti incompleti, asimmetrie informative che impongono la scelta fra produzione attuata all'interno dell'impresa o con partner esterni integrati in rete. Un altro aspetto concerne le caratteristiche del sistema produttivo quale ad esempio la capacità produttiva di un laboratorio è solitamente in grado di produrre una quantità limitata di proteina con caratteristiche desiderate. Prima che essa sia testata e sia pronta alla commercializzazione occorre verificare la possibilità di trasferire il processo realizzato in laboratorio su larga scala (scale up) mantenendo le caratteristiche originarie del prodotto di laboratorio. La scelta delle cellule ospiti (batteri, lieviti o mammiferi), il tipo e le dimensioni delle apparecchiature di processo, la composizione del substrato di coltura, i parametri ambientali relativi i livelli di ossigeno, di temperatura ed

altri parametri determinano la qualità del prodotto a cui sono correlabili i costi di produzione. A causa della novità e della complessità del bio-processo di formazione delle proteine geneticamente ingegnerizzate, lo sviluppo del processo e la sua industrializzazione comportano parecchie incognite. È necessario quindi un percorso sperimentale per tentativi (trial-and-error e learning-by-doing) ed è richiesta una intensa collaborazione tra scienziati coinvolti nella elaborazione concettuale del prodotto, nelle attività di ricerca e laboratorio, i tecnologhi dedicati alle attività di conversione della scienza in tecnologia, i manager dedicati alle divere attività gestionali e di sviluppo. L'integrazione verticale fra tutte le imprese responsabili della messa a punto del processo facilita il raggiungimento di un adeguato livello di comunicazione e di coordinamento fra i soggetti impegnati nelle fasi di sviluppo del progetto. Tale modello di collaborazione integrata rappresenta una forma di capitale che consente ai nuovi progetti di svilupparsi con attività che richiedono conoscenze condivise, una regia unificata ed un quadro di riferimento comune fra le diverse competenze necessarie allo sviluppo della innovazione. L'integrazione verticale è più probabile che si verifichi quando nella filiera l'esclusività dei diritti di proprietà non crea le condizioni per la condivisione che è il vero punto di forza della innovazione. Dato che l'entità dei costi di transazione è funzionale alla difficoltà di sviluppo della innovazione biotech, le imprese sono più propense ad adottare strutture organizzative condivise per potenziare la loro penetrazione commerciale.

6.13 Le caratteristiche della industria farmaceutica: processi di integrazione

A partire dagli anni '80 si è verificato un profondo cambiamento nel settore farmaceutico, con l'emergere di nuovi paradigmi tecnologici derivati dalla biologia molecolare e dall'ingegneria genetica (manipolazione diretta di materiale genetico). Le imprese biotech che si sviluppano in quegli anni evidenziano un modello inedito di partecipazione in cui scienziati, esperti in varie discipline della "live science" con conoscenze sui meccanismi di azione del DNA diventano imprenditori o manager nella gestione di attività di ricerca applicata e produzione finanziati da soggetti che forniscono il capitale di rischio all'impresa. Il modello di business della NBC si basa sulle potenzialità del capitale intangibile di conoscenza biologica per sviluppare prodotti o processi, protetta da un adeguato sistema di tutela dei diritti di proprietà intellettuale. Questo tipo di impresa diventa attraente per il venture capitalist che spesso svolge a sua volta un duplice ruolo di finanziatore dei progetti e fornisce le competenze manageriali richieste per lo sviluppo del progetto. L'industria farmaceutica e biotecnologica rappresentano casi studio di applicazione di questi modelli organizzativi basati su forme di integrazione con condivisione di risorse e diversi modelli di governance. Rapidità di innovazione, complessità tecnologica, abilità professionali e manageriali e

know-how altamente specializzati, per adeguarsi alla rapidità del cambiamento tecnologico sono gli elementi che discriminano all'interno del gruppo delle imprese maggiormente abili nella capacità di assorbire le innovazioni per sviluppare in rete processi produttivi più efficienti partendo dalla ricerca, alla sperimentazione, industrializzazione, mercato. L'innovazione biotecnologica nel settore farmaceutico è un esempio evidente di distruzione creativa secondo Schumpeter: dalla tradizionale ricerca basata su tecniche di chimica combinatoria per piccole molecole si è passati ai metodi di rDNA con programmazione delle proprietà terapeutiche di macromolecole e sperimentazione su larga scala per individuare i lead più efficaci. Ciò ha determinato un rinnovato approccio scientifico orientato allo studio della composizione di diverse conoscenze: immunologia e biologia molecolare, chimica combinatoria, genomica, screening ad alto rendimento (HTS), NGS e bioinformatica in combinazione sinergica consentono di derivare nuove applicazioni funzionali alla creazione di piattaforme per sviluppare un vasto numero di esperimenti la cui analisi dei risultati è affidata ad algoritmi bio-informatici. Analizzando la trasformazione tecnologica di importanti gruppi farmaceutici USA, è stata evidenziata la necessità di adottare nuovi metodi di progettazione biologica dei farmaci e ciò ha messo in luce anche le difficoltà di disporre del know how necessario a sviluppare le potenzialità delle biotecnologie per carenza di competenze ed abilità professionali nei campi delle nuove scienze omiche (Burrill e Company, 1998; Zucker e Darby, 1988).

La pipeline del farmaco è in genere lunga, composta di diversi stadi, rischiosi, annovera la presenza di numerose imprese con diverse specializzazioni: dalla ricerca di potenziali candidati lead, alla sperimentazione murina e umana alla approvazione e commercializzazione. Le possibili cause di fallimento sono dovute all'enorme numero di molecole, la maggior parte di scarsa efficacia o non rispondenti ai criteri della sperimentazione, con rischio di tossicità o intolleranza e costi di filiera molto elevati. Un buon 50% dei potenziali lead in fase di sperimentazione clinica. Un secondo fattore che può causare il fallimento è lo scaling up insoddisfacente dovuto alla difficoltà di sviluppare la produzione ad un livello di produzione industriale ottimale. Un terzo fattore di rischio sono gli effetti collaterali che possono comparire anche in modeste percentuali su pazienti. Le ditte farmaceutiche hanno cercato di affrontare questi problemi impiegando le nuove biotecnologie per ridurre i costi di sviluppo di nuove macromolecole, comprimere i tempi di esecuzione di test clinici, limitando i rischi di fallimento di mercato. Le attività di business (vendite, ricerche di mercato) sono spesso gestite da grandi gruppi farmaceutici che operano su scala globale e possiedono il controllo delle risorse necessarie a sviluppare l'intera pipeline del farmaco (Arora e Gambardella, 1990). La maggior parte delle strategie di integrazione verticale delle aziende biotecnologiche sono state indotte dalla necessità di disporre di cospicui finanziamenti in fase di sviluppo del prodotto

e dalla necessità di disporre di una struttura professionale per la commercializzazione e per l'analisi di rischio derivante dalla volatilità dei mercati finanziari o dalla imitazione del prodotto brevettato. Quando il mercato biotech è in forte crescita, si possono reperire facilmente fondi finanziari e la soluzione migliore appare essere la integrazione verticale spesso realizzata estendendo il controllo ad imprese complementari con operazioni di M&A. La scelta tra integrazione verticale e cessione del proprio know how (out-licensing) non è dicotomica; nella realtà esiste un continuum di soluzioni con forme diversificate di collaborazione ed organizzazioni ibride.

6.13.1 Implicazioni per le strategie delle imprese Biotech

I quattro fattori precedentemente menzionati possono influenzare i comportamenti dei soggetti partecipanti (piccole e grandi imprese) e indirizzare le loro scelte verso atteggiamenti collaborativi che prevedono la cessione delle licenze o la integrazione verticale. Nel contesto della biotecnologia e della farmaceutica, abbiamo una vasta gamma di tecnologie e progetti correlabili ad uno dei quattro fattori descritti da cui possiamo derivare quattro tipi di innovazione tecnologica:

1) nuovi metodi e strumenti di ricerca. In questa categoria di nuovi strumenti e metodologie possiamo includere lo screening ad alto rendimento, la chimica combinatoria, la progettazione di farmaci basati sulla struttura, genomica, la proteomica e la bioinformatica. Sui modelli di business di un'azienda che cerca di commercializzare innovazioni di questo tipo, una possibile opzione è offerta dalla concessione in licenza d 'uso delle tecniche sviluppate dalle grandi case farmaceutiche che la utilizzeranno nello sviluppo del farmaco. Una seconda strategia consiste nella vendita di servizi per scoperta di nuovi farmaci basati sulla ricerca di lead, molecole, bersagli genetici. Una terza strategia consiste nell' integrare verticalmente la pipeline del farmaco e svilupparla sino allo stadio di commercializzazione;
2) identificazione di nuovi meccanismi di azione o target (ad es. angiogenesi, RNAi). Questo è un modello di impresa che vende servizi derivati dall'impiego della tecnica o vende strumenti, sistemi o software della tecnologia stessa. Questo approccio al servizio ha un vantaggio rispetto al modello strumentale. I clienti non devono fare investimenti specifici sulla tecnica. Si pensi a un'azienda che acquista servizi di chimica combinatoria, le molecole acquistate non sono diverse da quelle che l'azienda produce direttamente con i propri mezzi. Lo stesso è probabilmente vero per altre tecniche, tipo genomics. L'output di tali tecniche (molecole, obiettivi, informazioni) può essere acquisito dalle aziende farmaceutiche senza la necessità di effettuare investimenti specializzati. Allo stesso modo, una descrizione dettagliata della tecnica non rappresenta un problema per i clienti che non hanno bisogno di imparare

la tecnica, poiché acquistano il prodotto finito. Il modello di servizio è stato attuato da molte aziende tecnologiche che hanno sviluppato piattaforme di servizio alla fine degli anni '90 durante il boom della genomica. Molte delle aziende che hanno attuato questa strategia di piattaforma (Millennium, Celera, Human Genome Sciences, Incyte, ecc.) l'hanno abbandonata per integrare a valle lo sviluppo delle molecole proprietarie. Su questa scelta si può obiettare che l'integrazione è in grado di superare i problemi derivanti dalla asimmetria informativa con obiezioni riguardo: i) il valore della tecnica; ii) la validità degli obiettivi; iii) la scelta di molecole promettenti; iv) la rilevanza della informazione. Infine è improbabile che l'integrazione verticale sia in grado di offrire soluzioni risolutive alle questioni inerenti alle risorse specializzate, la conoscenza tacita, la debole protezione dei diritti di proprietà intellettuale;

3) creazione di nuovi target o meccanismi funzionali. Il Progetto Genoma Umano ha scoperto vaste famiglie di geni con associate molecole target che sono sospettate di avere un ruolo in un ampio spettro di malattie. Sono sorte molte piccole aziende di biotecnologia che si sono specializzate nella ricerca di target specifici o di individuare i meccanismi della malattia (ad esempio, Entre-Med focalizzata sull'angiogenesi). Qual è il modello di business più appropriato per tali imprese? È molto improbabile che la proprietà intellettuale possa essere completamente protetta. Molto spesso la ricerca che ha portato alla scoperta del lead target viene pubblicata, quindi la IP più che sulla conoscenza scientifica si basa sull'abilità di attivare una tecnologia che emuli il costrutto teorico. Ciò crea immediatamente un problema di asimmetria delle informazioni dovuto alle modalità di trasferimento della conoscenza tacita. Pertanto è improbabile che un'impresa innovatrice specializzata in una nuova tecnologia possa semplicemente concedere in licenza la propria conoscenza ad un'impresa. Se dotata delle risorse per sviluppare la pipeline; cercherà di utilizzare le conoscenze esclusive in suo possesso per sviluppare il farmaco e ciò dipenderà dalle caratteristiche tecniche del prodotto farmaco, dalla capacità finanziaria e dal tipo di mercato. Se si tratta di un farmaco realizzato per sintesi chimica per un mercato terapeutico consolidato o per essere in un prodotto maturo (ad es. riduzione del colesterolo, ipertensione, diabete), una IV piena (FIPCO) non è giustificata. I soggetti presenti nel settore dovrebbero già disporre delle competenze e di strutture a valle necessarie per sviluppare e commercializzare il farmaco e non dovrebbero incorrere nei rischi di investire in attività troppo specializzate. Se dispongono di competenze di esperti, i vantaggi di asimmetria informativa sono comprimibili. Allo stesso tempo, l'innovatore è protetto se può disporre della protezione dei DPI con brevetto sulle molecole. La conoscenza tacita può essere un problema se è necessaria una profonda conoscenza del meccanismo di azione per progettare le prove cliniche appropriate e le informazioni generate dagli

studi clinici dipendono anche dalla conoscenza della biologia di base. Ciò suggerisce la necessità di una collaborazione più stretta, più a lungo termine piuttosto che un semplice accordo di licenze o sviluppo a breve termine. Tale collaborazione consente sia all'innovatore che allo sviluppatore di apprendere nel tempo i meccanismi, la biologia di base, i bersagli molecolari appropriati e il design clinico. Senza un accordo a lungo termine, tuttavia, è improbabile che le parti possano condividere le conoscenze rilevanti;

4) sviluppo di nuove modalità di trattamenti terapeutici (ad es. vaccini contro il cancro personalizzati, terapia genica, farmaci per malattie genetiche rare). La terza fase dello sviluppo di innovazioni nella biotecnologia è caratterizzata dalla comparsa di nuove classi di composti terapeutici (ad es. rDNA, MAbs, cellule staminali), nuove modalità di trattamento (vaccini personalizzati, ingegneria tissutale) e sviluppo di mercati terapeutici completamente nuovi (ad es., malattie genetiche rare, cellule immunitarie riprogrammate per nuove terapie antitumorali, medicina personalizzata, nutraceutica). Come per le altre innovazioni sopra discusse, anche queste implicano una potenziale asimmetria informativa a causa della conoscenza tacita. Ciò suggerisce l'opportunità di strategie di integrazione verticale completa per accedere alle risorse necessarie in possesso solitamente delle big pharma al fine di sviluppare attività di business di successo. Nei primi anni '80 l'rDNA era una tecnologia emergente e radicalmente nuova. Le società di biotecnologia di prima generazione dirette da scienziati-imprenditori formatisi nel mondo accademico possedevano una conoscenza approfondita di queste nuove tecnologie, che mancavano alle aziende farmaceutiche. Le più affermate ditte farmaceutiche profondamente radicate nella tradizione della chimica medica dubitavano della possibilità di usare profittevolmente la tecnologia dell'rDNA. Diverse sono le ragioni che hanno giustificato tale avversione: l'rDNA richiedeva investimenti in risorse specializzate nella fermentazione, nella ricombinazione del DNA, nella conoscenza del suo funzionamento, nella necessità di adottare metodi di colture cellulari molto diversi dai metodi tradizionali di sintesi chimica. Poiché i processi di rDNA tendono ad essere altamente specifici per i prodotti, tali investimenti sono altrettanto specifici nella tecnologia. All'inizio la tecnologia era considerata poco più di un esperimento, ma è rapidamente diventata una innovazione radicale scalabile in grado di realizzare prodotti a prestazioni standardizzate come ha dimostrato Boyer con la Genentech. A causa dell'elevato contenuto tacito nella tecnologia dell'rDNA, rimaneva problematica la trasferibilità alle diverse applicazioni della industria farmaceutica ed anche le questioni relative alla proprietà intellettuale erano tutt'altro che chiare: potevano essere brevettati i microrganismi geneticamente ingegnerizzati, le proteine derivate dall'rDNA, le varianti di una data proteina o solo la versione specifica che era stata clonata?

6.14 Modellizzazione della rete

La realizzazione di uno o più obiettivi (goal o target) da parte di una organizzazione gerarchica implica il coordinamento di decisioni attuate da singoli soggetti gruppi di soggetti (imprese/organizzazioni/istituzioni). La condivisione di obiettivi, risorse, informazioni necessarie a raggiungere gli obiettivi pianificati nel contesto biotech richiede spesso una partecipazione in rete. Il clustering è la interazione fra sottogruppi particolarmente attivi nella rete (per scambio di informazioni, strutturazione di un progetto[21], realizzazione di piattaforme di servizi, ottimizzare una strategia di vendita). La complessità e la efficacia della rete è identificata dal numero di relazioni o connessioni ai nodi sviluppate in un dato periodo e misurate dal coefficiente di clustering (Watts e Strogatz, 1998)[22]. Per usare la rete in modo operativo, viene definito un grafo, costituito da un insieme finito di connessioni tra soggetti (detti vertici o nodi a cui afferiscono le attività produttive, collegati fra loro da archi (edge) che sono dei vettori

[21] La strutturazione di un progetto richiede la elaborazione di due principali schemi: la work breakdown structure (WBS) ed il diagramma di Gantt. La WBS è la rappresentazione grafica della scomposizione strutturata e gerarchica del progetto, in parti o fasi elementari. È una metodologia messa a punto negli Stati Uniti, per strutturare e definire chiaramente tutte le attività di un progetto sotto-obiettivi, attività e compiti specifici seguendo un approccio top-down. I nodi del progetto sono le unità di esecuzione di determinati compiti e le attività collegano i nodi nelle varie fasi di esecuzione. Con la WBS vengono individuati i work package che riportano tutte le attività (task) e compiti da svolgere gli input necessari per effettuare il lavoro e raggiungere gli obiettivi, la descrizione dei risultati attesi, le risorse necessarie identificate, le date di inizio e fine dei lavori, gli output del lavoro (deliverable), i responsabili. Vengono definiti i milestone definiti traguardi o obiettivi intermedi che vengono individuati all'interno del progetto con lo scopo di monitorarne l'andamento. Essi vengono abitualmente rappresentati dal diagramma di GANTT.

[22] La rete o network sviluppati nell'ambito di un cluster o di una organizzazione gerarchica (Wellmann, Berkowitz, 1988; Hesterly e Borgatti, 1997), è costituita da un selezionato, stabile, e strutturato insieme di imprese autonome ma complementari fra loro impegnate nella realizzazione di compiti (task) con attività di R&S, produzione, mercato ed altro. Queste attività richiedono scambi di risorse e conoscenze varie che possono essere regolate attraverso forme istituzionali diversificate a seconda del tipo di organizzazione: mercati, forme ibride, organizzazioni gerarchiche, integrazioni). Nel caso di mercati imperfetti si passa a scambi regolati da contratti impliciti e di durata indeterminata al fine di adattarsi alle contingenze ambientali e per coordinare e salvaguardare i cambiamenti, imponendo vincoli comportamentali ai soggetti partecipanti. In questo contesto di studio la rete è intesa come forma di organizzazione ibrida usata con finalità economico-organizzative per concettualizzare e rendere operativi i legami fra soggetti, attività, risorse, vincoli che si istaurano in una organizzazione complessa di scambi. Crescita della rete: Barabási (1994) in "La scienza delle reti" formula un'ipotesi sulla crescita della rete basandosi sulla facilità di integrare nuovi nodi, (potenza della rete) che si collegano con maggiore probabilità a nodi già ricchi di connessioni (preferential attachment). Nel caso delle reti, questo meccanismo si manifesta matematicamente nello sviluppo di connessioni. Ad esempio se un nodo possiede 3 connessioni delle quali una occupata da un nodo contiguo e le altre due libere, la rete sarà in grado di crescere secondo una progressione: 2-4-6. Generalizzando gn= 2n dove n = n° nodi che possono crescere a livello orizzontale o verticale secondo le esigenze della organizzazione. La topologia delle reti scale-free è dominata da un numero limitato di nodi molto importanti e intensamente collegati, detti "hub", che uniscono il resto degli elementi meno connessi del sistema. Gli hub a differenza dei cluster sono nodi concentrati in spazi ristretti con numero elevato di connessioni.

orientati nella direzione di avanzamento del progetto. Gli archi rappresentano i flussi di attività svolte da imprese posizionate ai nodi utili alla esecuzione dei compiti (es. il prodotto muove dal nodo 1= fase X al nodo 2 = fase X+1 attraverso un'attività di trasporto il cui costo è pari a C1-2).) Le attività sono quindi identificate da numeri che rappresentano i costi generati dall'assorbimento di risorse, dall'assorbimento di risorse, dai tempi di esecuzione, dai possibili imprevisti, inefficienze esterne o rischi di varia natura. Il grafo orientato quindi individua dei percorsi caratterizzati da un inizio, un termine ed una direzione, dalla presenza di più nodi collegati da archi che rappresentano i costi delle varie attività di R&S, produttive, logistiche, gestionali svolte nell'ambito della organizzazione. Pertanto la distanza fra due nodi contigui rappresenta il costo e la scelta del tragitto ottimale verrà fatta in base al valore minimo della somma dei costi dal nodo 1 iniziale al nodo n finale.

La rete possiede alcune proprietà: la prima è la connettività che individua il grado di connessione fra i soggetti che potenzialmente possono partecipare in una organizzazione e fa riferimento ai nodi. La connettività è bassa se esistono nodi isolati e viceversa. Poiché i nodi rappresentano unità fra loro interagenti attraverso gli archi si comprende l'importanza dei cluster come strutture elettive di interazione in ambito biotech e come gli hub abbiano un ruolo ancora più importante nello sviluppo delle interazioni grazie alla loro vicinanza ed alla concentrazione di risorse complementari. Il modo più intuitivo per misurare l'efficienza della rete è l'analisi della densità relazionale, ovvero il rapporto tra le relazioni esistenti al tempo t e le relazioni potenziali, sempre al tempo t secondo la formula:

$$D = lt / (nt * (nt -1)) / 2 \tag{6.1}$$

lt e nt dove lt indica il numero di legami e nt indica il numero di attori (imprese) ovvero i nodi della rete. Il valore oscilla fra 0 e 1; per D =1 la rete è altamente connessa ciascun nodo è collegato a tutti gli altri, ossia tutti i legami potenziali sono ricoperti da legami esistenti e non esistono nodi isolati[23]. La struttura in rete suggerisce di modellare una organizzazione complessa che deve coordinare in modo gerarchico le decisioni di più soggetti ai quali sono assegnati i compiti per realizzare i task, individuando i percorsi ottimali secondo il criterio del costo minimo. I molteplici punti di incrocio ai nodi rendono possibili scelte di percorsi alternativi dei quali solo uno è ottimale. Il coordinamento

[23] Quanto maggiore è il grado di connettività del network di relazioni e quanto più esso è vasto ed equilibrato, cioè in assenza di sottogruppi o di coalizioni, tanto maggiore sarà la dotazione di capitale relazionale a disposizione di tutte le imprese. In questa rete c'è una circolazione di informazioni, di conoscenza esplicita, più ampia ed efficace ma anche un più facile scambio di conoscenza tacita, attraverso meccanismo di interazione sociale fra i membri della rete.

delle attività dei moduli è rappresentabile secondo la organizzazione gerarchica gestita a più livelli per coordinare al suo interno gli scambi ed imporre l'equa remunerazione delle risorse conferite dai singoli partner al processo produttivo, che hanno obiettivi, aspettative e preferenze divergenti. La complessità della gestione aumenta in modo esponenziale con l'aumento dei moduli e delle loro relazioni, con la complessità degli scambi, la idiosincrasia delle risorse. (let244). È quindi è necessario arrivare ad un compromesso fra la complessità della organizzazione gerarchica: fasi, moduli, attività, task, livello informativo, costi di transazione ed altro per una configurazione gestibile in modo ottimale dalla organizzazione gerarchico-organizzativa. Assegnati i costi ai vari legami della rete si può ricercare con metodi di ottimizzazione la simulazione del percorso decisionale ottimale (Rosa, 2016).

6.15 Competenze organizzative

Le competenze organizzative (CO) si relazionano con l'analisi dei costi di transazione (CTra) poiché uno specifico modello di organizzazione della filiera includendo nella gestione i fattori immateriali come la conoscenza tacita e la sua conversione in tecnologie, le competenze scientifiche, i brevetti ed altre risorse immateriali. I CTra sorgono perché venendo meno le condizioni di trasparenza di mercato, l'operatore agisce in condizioni di razionalità limitata a causa delle asimmetrie informative, della incompletezza contrattuale ed altre imperfezioni di mercato che creano condizioni di inefficienze di scambio (Madhok, 2017). La razionalità vincolata limita la capacità operativa dell'impresa essendo questa influenzata dalla propensione al rischio che varia con le informazioni disponibili all'impresa e con la mobilità delle risorse in condizioni di mercato perfetto. In un contesto dinamico tali risorse tangibili e intangibili (embedded knowledge) sono trasformate in capacità produttive attraverso processi di interazione, cumulazione e collaborazione (reti e network). L'accumulo di conoscenza è particolarmente importante nella innovazione. Accordi di scambio tipo contratti, licenze, acquisizioni consentono di accelerare i processi di accumulo finalizzati alla innovazione. Quindi le capacità individuali, risorse organizzative, tecnologie si fondono nella tecnologia capace di generare valore dalla innovazione. Il nesso fra CTra e CO nasce dalla comunanza della razionalità vincolata che orienta la scelta del modello di governo verso imprese singole, forme ibride di organizzazione gerarchica o IV, che operano in mercati caratterizzati da imperfezioni ai diversi livelli della catena del valore, situazione piuttosto frequente nel contesto biotech (Tab. 6.3). L'obiettivo della minimizzazione dei costi di transazione è inadeguato a spiegare esaustivamente il comportamento della impresa, poiché viene ignorato il ruolo della quantità di conoscenza nel processo di ac-

cumulazione che è fondamentale per innescare l'innovazione (Madhok et al., 1998). Alcune ricerche hanno valutato gli effetti della adozione di innovazioni generate dalla R&S sviluppate secondo modalità differenti: indipendenza e risorse proprie, contratti di commissione, azioni sviluppate congiuntamente tramite partnership o licenze. Per spiegare la scelta del tipo di organizzazione sono stati valutati separatamente gli effetti dei costi di transazione e delle competenze. I risultati indicano che le competenze dipendono dalle dimensioni dell'impresa, dalla intensità della R&S interna, dalla estensione dei processi di integrazione verticale, dalle possibilità di utilizzare fonti esterne di R&S e dal controllo dei brevetti. Considerando i concetti di CTra, competenze organizzative e reti di approcci aziendali, è stata verificata la convenienza del make or buy basata su aspetti inerenti alle competenze (numero di brevetti), incertezza ed estensione delle relazioni di scambio. I risultati indicano che in situazioni di bassa incertezza, la soluzione a fornitori esterni è preferita per i vantaggi della specializzazione e della riduzione dei costi di produzione. Se l'incertezza è più elevata l'approvvigionamento esterno è ancora possibile, ma diviene importante l'estensione delle relazioni. In caso di elevata incertezza, il modello indica una tendenza a spostare gli scambi su di una organizzazione interna. Diventa quindi importante misurare l'incertezza con indicatori tipo il livello di affidabilità dei fornitori, la lunghezza del tempo di fornitura e le tipologie di contratto adottate.

Tabella 6.3. Confronto fra CTra e CO

	The TC/ internalization perspective	*The organizational capability perspective*
Unit of analysis	Transaction	Firm
Prymary area focus	Transaction characteristics	Firm capabilities
Key assumption	Opportunism	Bounded rationality
Source of competitiveness	Efficient management of transactions	Development and exploitation of capabilities
Prymary orientation in the management of know-how	Cost minimization	Management of value
Key consideration to choice of ownership form	TC minimization; fit between transaction characteristics and form of governance	Contributions towards and demands placed on firm's capabilities
Temporal orientation	Essentially static and equilibrium-oriented	Essentially dynamic; learning and capability buildings as developmental processes

6.15.1 Evoluzione della struttura di governo

Gli scambi avvengono in diverse strutture di mercato, dal libero mercato, a organizzazioni gerarchiche, alla IV completa. L'aumento degli scambi interni ed esterni alla catena ha reso necessario modificare il concetto d'impresa da sistema produttivo chiuso a sistema aperto interattivo con l'esterno; questo sistema di relazioni aperte ha generato il concetto d'impresa detto network nell'ambito del quale si sviluppano le relazioni di scambio fra un numero crescente di stakeholder: imprese, organizzazioni ed istituzioni varie. La presenza del network è giustificata dalla insufficienza delle risorse interne disponibili ad una singola impresa che opera nel contesto biotech dovuto all'alto tasso di innovazione scientifica e tecnica che richieste forti investimenti in risorse materiali e immateriali. La teoria del "resourse pooling" serve a spiegare il ruolo dello sviluppo relazionale all'accumulo di risorse o conoscenze complementari per l'innovazione come l'accesso alla conoscenza, scambio di risorse e competenze interne ed esterne, l'accesso a servizi avanzati di consulenza. (Harrigan, 1985). Le direzioni di sviluppo del network possono essere orizzontali e verticali: i) attraverso relazioni orizzontale, si scambiano risorse, informazioni e conoscenze allo stesso livello di una catena del valore con l'obiettivo di sviluppare i rapporti di scambio fra partner di una stesa industria; ii) le relazioni verticali, sviluppano processi di trasferimento di risorse lungo gli stadi evolutivi della catena del valore che consentono al prodotto di evolvere da materia prima a prodotto finito. L'imprese è quindi forzata a intensificare le relazioni con altri soggetti fornitori di risorse complementari al fine di ottimizzare le risorse in grado di sviluppare innovazioni e ridurre contestualmente i costi di transazione che possono sorgere a causa della complessità degli scambi. Anche la teoria dello "sviluppo delle capacità dinamiche" di Teece (1997) interpreta il network come sistema di relazioni formali ed informali, che generano una nuova forma organizzativa nel biotech per accumulare le risorse atte a sviluppare una catena del valore competitiva. L'accumulo di risorse si compie attraverso la integrazione, l'assorbimento e la riconfigurazione delle competenze interne ed esterne ed è finalizzato a formulare decisioni altamente rischiose in contesti caratterizzati da questi cambiamenti: cambiamenti scientifici, tecnologici organizzativi e di mercato. Per capacità dinamiche, si intende la capacità di un'organizzazione di creare, ampliare o riconfigurare intenzionalmente le sue risorse base soprattutto immateriali per modificare le posizioni competitive a breve termine che possono essere utilizzate per costruire un vantaggio competitivo a più lungo termine. Teece sviluppa tre concetti relativi allo sviluppo di capacità dinamiche per l'acquisizione di vantaggi competitivi.

1) L'efficacia e l'efficienza del coordinamento interno di risorse strategiche per migliorare le prestazioni di un'impresa. Prestazioni altamente performanti sono guidate da speciali procedure organizzative per la raccolta e l'elabo-

razione delle informazioni, il collegamento delle esperienze dei clienti con le scelte di progettazione tecnica e il coordinamento fra imprese, fornitori e clienti. Il vantaggio competitivo richiede in modo crescente l'apporto di risorse e tecnologie esterne costruite come alleanze e società virtuali.

2) Trasformazione delle risorse attualmente disponibili in funzione della innovazione. I mercati in rapida evoluzione richiedono la capacità di riconfigurare la struttura patrimoniale dell'azienda e realizzare le necessarie trasformazioni interne ed esterne. Le imprese devono sviluppare attività produttive ricche di innovazioni per migliorare i rendimenti di scala, acquisire economie di scala e vantaggi competitive sui concorrenti ma devono anche allargare le relazioni per integrare il maggior numero di innovazioni disponibili. La capacità di cambiare dipende dalla capacità di scansionare l'ambiente, di valutare le opportunità e le imperfezioni dei mercati e adattandosi con modelli organizzativi appropriate ed alleanze strategiche.
3) Col tempo, le attività di un'impresa tendono a diventare più specializzate ed organizzate, richiedono una integrazione crescente per sviluppare il loro potenziale sinergico. Un esempio di integrazione è dato da risorse fisiche (estrazione da piante di molecole aventi valore nutraceutico), integrate da risorse umane (addetti alla R&S) e da risorse immateriali in forma di proprietà intellettuale (ad es. Brevetti e conoscenza tacita) di una società rappresentano la combinazione sinergica di attività complementari. Tali attività co-specializzate per funzioni sono quindi più efficienti in combinazione di processi che avvengono lungo una catena. La combinazione sinergica delle risorse in una organizzazione che coinvolgi vari stadi di una catena produttiva è l'obiettivo che si debbono porre i manager delle diverse unità integrate nel network delegando la responsabilità di organizzare le decisioni ai soggetti maggiormente competenti e più orientati alla innovazione.

La valutazione dell'efficienza organizzativa ha come riferimento i costi che si sostengono nel governare transazioni, intense come il trasferimento di beni o servizi attraverso un'interfaccia separabile a livello tecnologico, i costi di transazione appunto, che si aggiungono ai costi di produzione. Così definita, l'unità di indagine non è più l'impresa intesa come sistema di relazioni ben definito atte a realizzarne gli obiettivi. Essa rappresenta piuttosto l'insieme delle relazioni sviluppate all'impresa al suo interno fra i diversi soggetti rappresentativi della governance e con soggetti esterni portatori di risorse complementari fisiche e immateriali indisponibili all'interno il cui scopo è massimizzare l'accumulo di conoscenze necessarie a realizzare innovazioni rilevanti per il mercato/business. La valutazione dell'efficienza di questo sistema relazionale allargato sono i costi di transazione, che si aggiungono ai costi di produzione (Sorrentino, 2008). Nel sistema relazionale si evidenziano due elementi in grado di incidere sulla sua efficienza: i meccanismi di coordinamento e le forme di organizzazione che li mettono in opera.

6.15.2 Descrizione dei meccanismi istituzionali: i contratti

1) Meccanismi istituzionali: sono descritti nei contratti di stipula di una impresa nelle diverse forme di organizzazioni formali tipo impresa individuale, societaria, consorzi ed altro le cui regole di costituzione e funzionamento sono descritte nelle norme giuridiche del C.C., atte a regolare le relazioni fra i soggetti, la ripartizione dei benefici economici, lo sviluppo delle interazioni. l'innovazione. In caso di complementarità tra i conferimenti di risorse materiali e intellettuali fra i partners, consente di raggiungere importanti obiettivi d'innovazione favorevoli all'assetto concorrenziale e di risparmio sui costi con le economie di scala o di scopo.
2) Meccanismi contrattuali formali: sono tipici delle organizzazioni formati e informali che costituite in rete non richiedono l'applicazione delle norme giuridiche dianzi citate. I nessi contrattuali sono insiemi di clausole che definiscono le regole di partecipazione, la mesa in comune delle risorse, la ripartizione dei profitti, la condivisione di responsabilità e rischi. Le clausole variano ampiamente con le caratteristiche del contesto che possono incidere sui Ctra e sul numero dei partecipanti.
3) Meccanismi contrattuali informali o impliciti. È una sottocategoria della precedente ed è limitata ad alcuni partecipanti con i quali le relazioni sono maggiormente fiduciarie.
4) Meccanismi organizzativi strutturali: rappresentati da unità organizzativa detenuta congiuntamente dalle parti, orientate al controllo della relazione e dei risultati o della gestione del progetto comune; si riferiscono a ruoli o posizioni manageriali intermedie o di scambio.
5) Meccanismi organizzativi dinamici e sociali: progettazione di sistemi di programmazione e controllo e di reporting, orientati alla gestione aziendale o alla progettazione con articolazione di servizi e infrastrutture comuni. Migliorano l'efficienza di processi decisionali congiunti, realizzati informalmente attraverso scambi informativo o diretti ad influenzare le decisioni, come le riunioni ad hoc.
6) Meccanismi informatico-decisionali: sono le varie tecnologie ICT utilizzate nella elaborazione dati a scopo scientifico o amministrativo, nella programmazione di attività di laboratorio, in processi di automazione con uso di IA.

6.15.3 Descrizione delle forme di organizzazione

I tipi di organizzazione per il governo degli scambi variano ampiamente fra i due estremi del mercato (forma organizzativa pura) ed organizzazione gerarchica (forma ibrida) di cui si riportano alcuni modelli: joint venture (Klein, et al., 1990), contratti relazionali, governance bilaterale (Heide e John 1990), FIPCO (Full Integrated Pharma Corporate Organization).

Tabella 6.4. Meccanismi contrattuali e forme di organizzazione per il governo degli scambi

Strutture di governo			
Caratteristiche: Intensità incentivi Controllo amministrativo	Mercato libero ++ 0	Forme ibride + +	Organizzazione Gerarchica (IV) 0 ++
Tipo di scambio: Libero Coordinato	 ++ 0	 + +	 0 ++
Tipologie di contratti			
Coordinato con	Contratti spot	partnership: cliente-fornitore	resource pooling Relaz. orizzontali
Coordinato con	Contratti a lungo termine	DBF-GGB joint venture consorzi di imprese alleanze strategiche franchising	Relaz. verticali IV-FIPCO

Quest'ultima organizzazione in passato era diffusa nella filiera farmaceutica dove i rapporti fra partner erano regolati da nessi contrattuali finalizzati a regolare gli scambi per livelli ed attività: R&S, gestione economico-finanziaria, marketing, contratti commerciali a lungo termine. La internalizzazione degli scambi all'interno della organizzazione contribuisce a migliorare l'efficienza degli scambi, ma può comportare anch'essa dei costi di transazione (Ctra). Le principali cause del sorgere dei Ctra sono: specificità delle risorse investite, complessità e frequenza delle transazioni ed incertezza generata dalla scarsa trasparenza di mercato a cui si aggiungono elementi minori come la difficoltà di misurare i Ctra e le inefficienze relazionali fra partner per non chiara definizione delle condizioni di scambio a causa di clausole contrattuali incomplete o imprecise, responsabili di comportamenti opportunistici. Sulla specificità delle risorse investite nelle attività biotech si citano le tecniche usate per manipolare gli acidi nucleici (sequenziamento, allineamento, ricombinazione del DNA, CRISP-CAS9) che caratterizzano la specificità delle risorse impiegate nelle attività biotech. Altre risorse idiosincratiche sono: i) caratteristiche del personale: sesso, età, titolo di studio, esperienze nelle attività di ricerca, gestione, finanza, mercato ed altro; ii) caratteristiche dell'impresa ovvero dimensioni, capacità innovativa, specificità delle risorse, capacità di leadership, livello di internazionalizzazione; iii) caratteristiche della filiera: intensità di R&S, tecnologie, capacità di autofinanziamento, bontà del management; iv) caratteristiche della rete: numerosità dei nodi e degli hub, stabilità dei legami, dispersione geografica delle imprese, complementarietà fra imprese nel cluster ed altro; v) caratteristiche della industria: indicatori di crescita, concentrazione, differenziazione,

intensità di ricerca e sviluppo, successo di mercato; vi) imperfezioni di mercato: intensità di spese in conto capitale, organizzazione industriale circa le barriere all'entrata carenza di risorse complementari.

6.16 Relazione tra competenze/capacità organizzative e struttura di governo

In letteratura sono descritte molte evidenze della relazione tra competenze/capacità organizzative e struttura di governo anche a seguito ad un evidente processo di concentrazione biotech che ha caratterizzato in special modo l'industria farmaceutica (Jacobides e Winter, 2005). Nell'industria biotech i confini fra scoperte scientifiche, sviluppi di laboratorio e conversione industriale della produzione di laboratorio sono molto sfumati. Le imprese biotech di grandi dimensioni sono condotte da manager che possiedono competenze scientifiche e gestionali che rappresentano un vantaggio competitivo per l'impresa/organizzazione. Questa peculiare caratteristica della industria biotech ha creato delle forti interdipendenze fra imprese specializzate per funzioni con ricadute importanti in ambito organizzativo. L'industria farmaceutica è quella che ha maggiormente utilizzato la tecnologie rDNA nella realizzazione di nuovi farmaci ma ha imposto anche lo sviluppo di nuove competenze nei cinque stadi della filiera: 1) ricerca e sperimentazione preclinica o (R & S), finalizzata alla individuazione di possibili principi attivi (Lead); 2) sperimentazione clinica svolta in varie fasi su gruppi di pazienti; 3) approvazione del farmaco da parte di organi istituzionali; 4) scale up – industrializzazione del processo produttivo con raggiungimento di dimensioni ottimali; 5) marketing e sviluppo del business dei prodotti farmaceutici. Questo schema di catena realizzata spesso a livello globale, con delocalizzazione delle diverse fasi della filiera in paesi diversi richiede l'apporto di competenze specifiche e diversificate per sviluppare le attività ai cinque stadi, in modo coordinato utilizzando le forme organizzative più appropriate al governo dell'impresa: dalla impresa singola che opera in forma autonoma per sviluppare una parte della catena del valore all'estremo opposto della IV completa (FIPCO). Di seguito si riporta una breve descrizione delle imprese che solitamente contribuiscono alla realizzazione di questa catena.

1) Start up: impresa generalmente di piccole dimensioni, tipo pure biotech – DBF, fortemente orientata alla ricerca, spesso mantiene legami con la struttura di ricerca di partenza (università, laboratori scientifici, ...) ma è debole nella organizzazione delle attività gestionali, finanziarie e commercializzazione. Spesso viene integrata o stabilisce rapporti di collaborazione con il GGF che completa la catena. La tutela del diritto di proprietà sulla scoperta è essenziale per remunerare le risorse investite. I legami vanno dalla licenza d'uso del prodotto alla partnership alla IV.

2) Imprese biotech che prestano servizi: operano prevalentemente nell'ambito delle tecnologie e offrono ai grandi gruppi ed alle piccole DBF strumenti, tecnologie, (screening, sequenziamento, trattamento dati, elaborazioni di immagini, piattaforme di sviluppo tecnologico), per implementare le attività di R&S, di messa a punto delle tecnologie. Operano indipendentemente, più spesso in coalizione con queste imprese.
3) GGF specializzati a valle della catena si occupano dell'ultimo tratto della catena relativo l'autorizzazione alla commercializzazione, le pratiche brevettuali, le strategie di commercializzazione dei prodotti su larga scala con marchio proprio o tramite filiali di vendita distribuite nei mercati rilevanti[24]. Questi GGF detengono una posizione dominante nello scenario di riferimento, grazie al numero di brevetti detenuti, alla possibilità di investire ingenti risorse nella ricerca e nel marketing tramite la "supply chain" strutturata in una vasta rete di unità di produzione, canali distributivi e centri di ricerca e sviluppo localizzati in diversi Paesi chiave. Il processo di aggregazione degli ultimi decenni trova le sue motivazioni nella necessità di aumentare il controllo nelle varie attività svolte, spesso molto eterogenee, per accelerare la scoperta di lead e prodotti, ampliare la gamma produttiva, facilitare gli scambi commerciali, aumentare la copertura geografica, sfruttare le economie di scala nel marketing e negli investimenti in ricerca e sviluppo e migliorare la regia della catena. Al modello strutturato in grandi hub si sta gradualmente affiancando e in molti casi sostituendo, un modello completamente diverso organizzato per poli d'innovazione. Nell'ultimo decennio, infatti, le strategie di sviluppo delle grandi aziende farmaceutiche sono state contrassegnate dalla volontà di localizzarsi all'interno di hot-spot delle bioscienze (poli di innovazione come Boston, San Francisco, San Diego, Cambridge, Londra, Shanghai), che sempre più rappresentano i centri di riferimento della ricerca scientifica di avanguardia. Il modello di governo oggi tiene conto della evoluzione del sistema di R&S territoriale con formazione degli ecosistemi della conoscenza dove sono presenti imprese ad alta intensità di conoscenza

[24] L'industria del farmaco in Italia è un agglomerato da 28 miliardi di euro di fatturato, 62 mila dipendenti e 174 fabbriche presenti sul territorio. Nel 2015 è stato raggiunto un importante accordo tra Alfa Assermann e Sigma Tau, che ha dato vita a un grande player tutto italiano, da oltre 900 milioni di euro di ricavi e 2.800 dipendenti. Un altro esempio di rafforzamento sinergico in campo farmaceutico è offerto dalla Dompé che ha acquisito il ramo d'azienda farmaceutico dal gruppo Bracco del valore 80 milioni di euro. Non vi è alcuna sovrapposizione tra i prodotti delle due aziende. Il portafoglio Bracco include farmaci etici, per terapie gastrointestinali, cardiovascolari e neurologiche e farmaci da banco e integratori. Dal canto suo il gruppo Bracco investe le risorse della vendita per potenziare il suo core business ovvero la diagnostica per immagini. «È stato il completamento del progetto di unione di due culture imprenditoriali fondate su valori complementari. Bracco suggerisce nuove prospettive di sviluppo nella politica di focalizzazione sul core business, con importanti investimenti nelle imprese italiane, nello sviluppo del portafoglio e della presenza geografica, e nelle attività di ricerca e innovazione, che assorbe circa il 10% del fatturato».

e ricerca, con decentramento decisionale, forte autonomia nella innovazione ma collegati ad una organizzazione gerarchica di tipo divisionale, ramificata in grado di seguire e coordinare le molteplici attività di filiera, e di mettere in atto strategie di concorrenza (competizione e cooperazione) sia tra i soggetti interni che verso i soggetti esterni. (Novartis, Roche, Astra Zeneca, Pfizer, Sanofi, Gilead)[25].

4) Parchi scientifici ed incubatori sono organizzazioni che includono un'ampia varietà di soggetti fra imprese, quasi imprese, laboratori di ricerca, consorzi d'impresa, enti a partecipazione pubblica, finanziatori. Rappresentano un ambiente ideale per l'assistenza allo sviluppo di attività e soprattutto di networking fra potenziali partner per lo sviluppo di attività complementari ed accumulo di conoscenza per nuovi progetti e finanziamento di venture capitalist realizzati anche con associazioni temporanee di impresa.

6.17 Analisi empirica: costi di transazione e modello di organizzazione gerarchica[26]

L'obiettivo è dimostrare l'applicabilità della teoria usando un modello econometrico per individuare la organizzazione ottimale in grado di ridurre i costi di transazione causati da imperfezioni di mercato con acquisizione di risorse in network. Il primo stadio della ricerca consiste nella individuazione della struttura con formulazione di ipotesi sulle relazioni causali fra costrutti (variabili latenti o fattori non direttamente osservabili) e un set di variabili osservabili e misurabili (indicatori). Il secondo stadio consiste nella misura del modello attraverso gli indicatori (item) in grado di rappresentare esaustivamente le variabili latenti (costrutti). Infine occorre valutare se i risultati ottenuti siano coerenti col quesito di ricerca e procedere eventualmente a interventi correttivi sul modello per ottenere valori in grado di confermare o rifiutare le ipotesi descritte in partenza. Il modello ha quindi il compito di rappresentare la complessa serie di interazioni ai diversi livelli della filiera biotech e di fornire indicazioni sul tipo di struttura gerarchica più appropriata. Sono stati interrogati soggetti esperti in grado di fornire indicazioni sui costi di transazione, sulle competenze organizzative disponibili, sugli indi-

[25] Del drastico calo della produttività degli anni '90 è responsabile anche il business model adottato per il settore farmaceutico, dominato, a partire dagli anni novanta fino alla metà degli anni duemila, dalla diffusione della "blockbuster culture", e successivamente dagli unicorno, start up con quotazioni in borsa superiore al miliardo di dollari. Tali obiettivi commerciali hanno largamente distorto l'allocazione dei fondi nella ricerca e sviluppo. La maggior parte dei farmaci più venduti nel corso del decennio 1995-2005 appartenevano, infatti, alle aree terapeutiche della primary care che hanno rappresentato circa l'80% dei ricavi per la maggior parte delle grandi multinazionali farmaceutiche.

[26] https://www.youtube.com/watch?v=VUzxquMgADc; Patrick Sturges, NCRM Structural equation modelling".

catori di ricerca e di performance. Per la formulazione del modello è quindi necessario: 1) conoscere i costi di transazione che sorgono per la presenza di scambi effettuati in mercati imperfetti [27]; 2) ipotizzare una struttura organizzativa in grado di ridurre i costi di transazione attraverso la internalizzazione degli scambi del network all'interno della struttura gerarchica. È necessario considerare anche la possibilità che alcuni scambi di risorse siano effettuati all'esterno della organizzazione (make or buy). L'analisi è strutturata nelle seguenti parti: Un paragrafo è dedicata alla definizione dei costi di transazione a cui segue l'analisi delle competenze organizzative con discussione del modello concettuale e definizione delle variabili, delle ipotesi e delle implicazioni metodologiche del modello; infine vengono discussi i risultati e le conseguenze sul modello organizzativo in grado di minimizzare i CTra.

6.17.1 Studio empirico di organizzazione gerarchica con equazioni strutturali (SEM)

La fonte primaria di dati nella ricerca empirica della organizzazione ottimale degli scambi è costituita da sondaggi, interviste e visite aziendali attraverso le quali viene misurato il livello di consenso sugli indicatori delle variabili latenti[28]. Fonti secondarie sono la raccolta dei dati che completano il data base delle informazioni (Lieberman, 1991; Levy, 1985). Rispetto ai dati del sondaggio o del questionario, i dati secondari hanno il vantaggio di richiedere tempi di raccolta più brevi e campioni di dimensioni maggiori.

6.17.2 Ipotesi sulla struttura causale del modello

La struttura del modello organizzativo verrà elaborata ipotizzando che la riduzione dei costi di transazione (VL1) dipenda dalla disponibilità di competenze di vario tipo (VL2) che determineranno la scelta del modello (VL3) secondo il pattern riportati nella Tab. 6.5. Vengono formulate otto ipotesi corrispondenti

[27] L'entità dei costi di transazione dipende dal tipo, complessità, frequenza delle transazioni e in particolare: a) dal grado di specificità del capitale fisico e umano coinvolti; b) dall'incertezza; e c) dalla frequenza delle transazioni. Fra i costi di transazione più frequenti annoveriamo: costo di ricerca delle opportunità di scambio; costo di ricerca/acquisto delle informazioni per ridurre l'asimmetria informativa; costo di valutazione delle controparti potenziali; costo di selezione delle opportunità valutative; per la definizione e stesura dei contratti; costi di esecuzione degli scambi; costi di valutazione dei rischi; costi di gestione dello scambio nel periodo compreso tra la sua stipulazione e la sua scadenza.

[28] Le scale di Likert a n divisioni di consenso (normalmente 7) riportano agli estremi espressioni opposte come consenso assoluto-rifiuto assoluto. I partecipanti nel questionario esprimono il loro giudizio sugli elementi influenzanti i costi di transazione inerenti la specificità di un investimento, l'incertezza di mercato, la frequenza delle transazioni, l'incompletezza dei contratti, etc. Questi giudizi sono basati su impressioni dichiarate degli intervistati piuttosto che su valutazioni metriche.

ad altrettanti problemi di tipo organizzativo che verranno accettate o rifiutate in base ai risultati del SEM. Ceteris paribus, il grado di modularità dell'organizzazione (integrazione) aumenta la complessità dei compiti organizzativi. Le conoscenze acquisite tramite scambi di esperienze e competenze in vari mercati e da soggetti che collaborano in gruppi formali o informali nelle diverse fasi della catena del valore, hanno un ruolo importante nella determinazione dei costi di transazione e nella scelta della struttura ottimale per gestire le transazioni relative ad attività di R&S, trasferimento tecnologico. Tali attività richiedono l'organizzazione di processi produttivi multistadio con funzioni specializzate di sperimentazione, approvazione, industrializzazione e commercializzazione del prodotto.

6.18. Descrizione delle otto ipotesi del modello SEM (structural equation model)

H1 – La VL "costi di transazione" suggerisce di sviluppare le seguenti competenze: R&S, tecnologie, gestionali, finanziarie, commerciali che dovranno essere disponibili all'interno dell'organizzazione definita da un modello appropriato di governance della catena sviluppata a stadi. Questa VL viene misurata da indicatori di specificità delle risorse. Di seguito si riporta la descrizione dei possibili indicatori che verranno rilevati nel definire la VL per l'ipotesi H1: i) specificità delle risorse: definita dal livello di specializzazione della catena e dalla perdita di valore delle risorse se riciclate in altre produzioni (risorse idiosincratiche); ii) complessità delle risorse correlata alle tecnologie abilitanti usate, per il nuovo prodotto farmaceutico; iii) asimmetria informativa: si ritiene sia elevata in quanto la competizione limita la circolazione delle informazioni sulle imprese partecipanti; iv) durata della collaborazione: più lunga la durata, maggiore il grado di affidabilità della relazione. La durata del progetto del farmaco viene stimata in dieci anni, comporta un elevato rischio a causa della elevata probabilità di fallimento durante il percorso di elaborazione del farmaco. vi) Tipologia d'imprese coinvolte quali start up- DBF, grandi gruppi farmaceutici ed imprese fornitrici di servizi. Ciò suggerisce che i costi di transazione dipendano dal network di relazioni basato su licenze e accordi di partnership con Università, start up o siano gruppi integrati verticalmente da parte dei grandi gruppi farmaceutici. All'impresa proprietaria del prodotto viene assegnato il ruolo di principale che attuerà una struttura di governo tesa a ridurre le asimmetrie informative ed i giochi opportunistici con accordi contrattuali di licenza, favorendo lo sviluppo di competenze interne per rafforzare i legami all'interno della organizzazione.

H2 – La VL che definisce le "competenze operative" è suggerita dall'elevato livello dei costi di transazione che scoraggiano l'acquisizione di competenze all'esterno ed incoraggiano il coinvolgimento di partner interni per il reperi-

mento delle "competenze" necessarie alla realizzazione del progetto. Nel modello, tale costrutto viene a sua volta correlato da altri costrutti quali l'"esperienza" e la "diversificazione di prodotto". Gli indicatori di competenze riguardano l'uso delle risorse utilizzate, suddivise in risorse tangibili e intangibili. Le risorse tangibili sono date da:

- risorse fisiche: livello tecnologia, localizzazione degli impianti; accesso alle materie prime;
- risorse finanziarie: capacità d'indebitamento, di generare autofinanziamento e finanziamento esterno;
- risorse umane: grado di addestramento, esperienza e conoscenza del settore, capacità di elaborare informazioni e conoscenza dai dati di sistema, flessibilità, lealtà dei dipendenti;
- risorse organizzative: strutture di report, sistemi formali di pianificazione controllo e coordinamento.

Le risorse intangibili sono classificate in:

- risorse tecnologiche: brevetti, marchi, diritti d'autore, segreti industriali/commerciali; conoscenze necessarie per impiegare con successo queste risorse tecnologiche;
- risorse dedicate alle attività di innovazione: personale qualificato, strutture per la ricerca;
- reputazione: i) nei confronti dei clienti; immagine di marca; percezione di qualità, affidabilità e durata dei prodotti; ii) nei confronti dei fornitori per la relazione consolidata e mutualmente vantaggiosa degli scambi.

H3 – L'esperienza delle imprese cooperanti suggerisce la scelta di una struttura di governo basata su fornitori di risorse presenti all'interno della organizzazione. La variabile "diversificazione" riflette la gamma di diversi tipi di prodotti intermedi realizzati all'interno della organizzazione descritti dalla composizione farmaceutica, dalla classe terapeutica, dalla categoria normativa. Si suppone che le imprese farmaceutiche di successo abbiano la capacità di offrire un portafoglio diversificato di prodotti, per realizzare economie di scopo nella produzione e per meglio gestire i rischi nella fase di R&S e per completare il percorso della filiera. Un portafoglio diversificato può influenzare positivamente lo sviluppo di competenze suggerendo forme alternative nella struttura organizzativa.

H4 – La VL "struttura" è richiesta a causa della diversificazione delle attività di filiera e dalla necessità di competenze interne per lo sviluppo del prodotto. Queste necessità suggeriscono una struttura organizzativa interna per migliorare il controllo delle attività svolte da partner relazionati con l'organizzazione. Il grado di specificità delle risorse interne determina la scelta della struttura di governo poiché maggiore è la specializzazione delle attività che richiedono investimenti idiosincratici e maggiore è la tendenza ad adottare una struttura

gerarchica in grado di gestire all'interno il set di attività. La giustificazione è che lo svolgimento di attività con capitali dedicati o che richiedono conoscenze esclusive, aumenta il rischio dell'insorgere di comportamenti opportunistici (Ruester, 2010). Questa eventualità suggerisce di trasferire all'interno della organizzazione gerarchica le transazioni più soggette al rischio di giochi opportunistici.

H5 – La specificità delle risorse richiede la scelta da parte della impresa principale (il soggetto che controlla il buon svolgimento delle relazioni gerarchiche nella catena produttiva) una struttura di governo basata su fornitori interni nella fase di produzione che attuino comportamenti leali. In una situazione caratterizzata da transazioni poco frequenti, si possono verificare comportamenti opportunistici da parte dei partner più avvantaggiati dalla asimmetria informativa a causa di una situazione poco trasparente di mercato che consente ad un agente di disporre di informazioni per controllare, a proprio vantaggio, le transazioni secondo comportamenti del tipo hold-up. Verificandosi questa situazione, gli altri agenti tendono ad evitare queste situazioni di mercato preferendo l'integrazione verticale. Questo fenomeno è stato trattato da Pisano (1988), che ha analizzato la scelta della struttura di governo per le attività di ricerca e sviluppo nel settore delle biotecnologie.

H6 – Il maggior potere contrattuale esercitato da altre imprese all'interno della organizzazione induce l'impresa principale a cercare altri partner esterni per controbilanciare i giochi opportunistici delle imprese interne. La relazione tra "costi di transazione" e "competenze sulle operazioni" è poco esplorata in letteratura in quanto costi e competenze sono associati a oggetti distinti. Le transazioni effettuate dall'impresa influenzano la performance economica. Il successo della produzione dipende dalle conoscenze generali e specifiche dell'azienda nel realizzare le attività produttive che richiedono investimenti specifici in attrezzature, formazione e mantenimento del personale responsabile dello svolgimento di attività fondamentali per il successo della organizzazione. Jacobides & Winter (2005), offrono due ipotesi interpretative: 1) se le capacità sono distribuite in modo non omogeneo lungo la catena del valore, esistono possibilità concrete di realizzare profitti ottenuti da attività di scambio fra imprese che operano oltre i confini della organizzazione. La riduzione dei costi di transazione può comportare una sostanziale disintegrazione della organizzazione venendo a mancare le motivazioni che inducono i partner a collaborare fra loro; 2) se le capacità sono simili lungo la catena del valore, non esistono opportunità di guadagni latenti al di fuori della organizzazione, quindi una riduzione dei costi di transazione non causerà il dissolvimento della organizzazione. In questo modello si assume che i Ctra siano rilevanti nel determinare la scelta del modello organizzativo; questa affermazione conduce alla formulazione della ipotesi successiva.

Tabella 6.5. Quadro dei costrutti, degli indicatori correlati ai costrutti e descrizione del loro ruolo

Costrutto	*Indicatori*	*Descrizione*
Costi di transazione	Specificità risorse idios. fase R&S	Possibilità di riciclo in altre attività di ricerca, livello di specializzazione
	Specificità risorse fase produzione	Specifica per quella linea o stadio
	Specificità risorse fase commerciale	Specifica per quella linea o stadio
	Complessità risorse	Abilità nella gestione tecnologie abilitanti
	Asimmetria informativa/ incertezza	Opinioni di esperti sui fallimenti di mercato
	Giochi opportunistici	Opinioni di esperti sulla comparsa di situazioni di azzardo morale
	Osservanza di contratti	Opinioni di esperti per diverse tipologie d'impresa ed organizzazioni
	Slack organizzativi	Difficoltà d'interazione fra diversi livelli di filiera
Capacità/ competenze	Capitale umano	% Phd, laureati, diplomati, tecnici
	Tecnologie interne	Tecnologie e combinazione per stadi della filiera
	Tecnologie esterne	Peso delle tecnologie esterne
	Investimenti in R&S	% fatturato
	Diversificazione attività e stadi filiera	n° stadi controllati e attività per stadio
	Brevetti sviluppati all'interno	n° brevetti protetti
	Brevetti acquisiti con licenze	n° brevetti acquisiti con licenze
	Immagine/reputazione	Opinioni di esperti
	Prodotti	n° prodotti realizzati
Esperienza	Personale	n° anni esperienza in attività dell'impresa
	Mercati	Prodotti maturi venduti sul mercato interno/internazionale con brevetti
	Operazioni di controllo	M&A, integrazione, partnership.
Struttura organizzativa	Impresa singola	Dimensione, fatturato,
	Impresa parte di un gruppo	Tipo di partecipazione
	FICO (Full integrated corporate org)	Piena integrazione
	Collegamenti	Rete/network, contratti di collaborazione
	Supporto	Parchi scientifici e tecnologici
	Livelli (stadi, fasi, attività)	uno o più livelli, estensione orizzontale e verticale

H7 – La specificità delle risorse nella fase di produzione supporta lo sviluppo di competenze operative nell'impresa principale indotta a preferire una struttura di governo basata su transazioni interne per l'acquisizione di risorse necessarie al compimento delle attività produttive. Il potere contrattuale di un'impresa coinvolta in transazioni nella catena del valore dipende da almeno due condizioni: 1) la diffusione delle conoscenze sulla tecnologia ed i costi di transazione, 2) il numero di fornitori che operano con quella tecnologia. La diffusione della tecnologia può essere misurata dalla frequenza con cui è stata adottata nella realizzazione di una linea di prodotti (esempio uso di piattaforme biotech nella ricerca di nuovi lead). La frequenza di adozione è associata all'evoluzione tecnologica e agli standard imposti sulla tecnologia per ridurre i costi di transazioni. Le transazioni crescono col numero di fornitori ed aumentano il potere contrattuale dell'impresa principale proprietaria del prodotto dato che la frequenza riduce il rischio di comportamenti opportunistici da parte dei potenziali fornitori (hold up). Per la diffusione della tecnologia possono essere utilizzati come proxy: il numero di fornitori oppure il livello di concentrazione del mercato. Con l'aumento del numero di fornitori cresce la concorrenza fra di essi e ciò determina l'aumento del potere contrattuale dell'impresa principale. Ciò potrebbe determinare un incentivo negativo allo sviluppo di competenze interne e lo stimolo a sviluppare una struttura di governo con fornitori esterni.

H8 – Il maggior potere contrattuale della impresa principale, proprietaria del prodotto rispetto ad altre imprese concorrenti nella fase di produzione, riduce l'incentivo a sviluppare maggiori competenze interne.

Il modello proposto e le ipotesi formulate rappresentano lo sforzo di concettualizzare la importanza delle competenze sulla riduzione dei costi di transazione nella scelta del tipo di organizzazione ottimale del prodotto farmaco lungo la pipeline. Le variabili latenti del modello sono state individuate partendo dalle ipotesi sugli effetti dei costi di transazione in mercati imperfetti. La loro misura si basa su indicatori misurabili lungo la catena causale (Ctra-CO-OG: costi di transazione-competenze organizzative- organizzazione gerarchica) per orientare la raccolta di dati e verificare le ipotesi con il modello SEM.

6.19 Ricerca della organizzazione gerarchica ottimale con approccio SEM

Il modello ad equazioni strutturali SEM è una tecnica di analisi statistica multivariata largamente usata nello studio di fenomeni complessi riferiti ad organizzazioni in prevalenza gerarchiche. Questo approccio consente di ipotizzare un sistema di relazioni causali fra costrutti (variabili latenti o fattori, non osservabili) ed un set di indicatori direttamente osservati. I costrutti sono stati formulati in base alle teorie socio-organizzative dell'impresa preceden-

temente discusse, affrontando i complessi problemi tecnici ed organizzativi delle filiere biotech in contesti di mercato imperfetti. ll costrutto è l'unità di base, descritto dalle dimensioni di frequenza delle transazioni, incertezza di mercato e specificità delle risorse. La struttura di governo che viene sperimentata è il risultato di scelte orientate a minimizzare i costi di transazione causati dalle imperfezioni di mercato. L'approccio alle competenze organizzative viene introdotto per la sua rilevanza nei processi di adattamento della organizzazione a scenari in rapida evoluzione (Nogueira e Bataglia, 2018; Teece et al, 1997). Il concetto di routine utilizzato nello sviluppo di tale approccio rappresenta l'espressione delle capacità organizzative che orientano le scelte delle strategie aziendali in qualsiasi fase della catena del valore. Il modello è basato su costrutti non osservabili indicati da: i) variabili latenti esogene indicate dalle lettere x (csi) che definiscono la struttura organizzativa; ii) variabili latenti endogene h (eta) determinate dalle VL esogene x. Ciò che accomuna le VL o costrutti è che non sono misurabili direttamente ma vengono rilevate da una batteria di indicatori detti item (variabili strumentali o variabili osservate) che si relazionano causalmente ai tratti latenti dei costrutti e funzionano da previsori del comportamento delle VL stesse. Due sono le considerazioni su questo metodo statistico. La prima è che la quantificazione delle relazioni non è solo una misura statistica della relazione fra indicatore e VL, ma offre una validazione scientifica della validità del nesso di causalità ipotizzato. La seconda è che gli indicatori non sono variabili metriche ma vengono rilevate attraverso indagini con questionario in cui sono riportate delle domande a cui corrisponde una scala di consenso a n divisioni (scale di Likert, nel nostro caso sono 7 divisioni); ad un estremo della scala è riportato il valore massimo del consenso con la domanda formulata (i.e 7), all'estremo opposto è riportato il valore minimo (i.e 0). La relazione fra variabili latenti e variabili osservate consente di specificare un modello relazionale secondo un percorso causale (path analysis) del tipo X = i + e dove X è il valore della variabile latente, i è la variabile degli indicatori ed e indica l'errore statistico di misura che può essere sistematico o random. Di seguito si riportata la rappresentazione grafica del modello a VL con i simboli della path analysis che comprendono: i) le variabili latenti (esogene x ed endogene h), ii) gli item che sono le variabili osservate, iii) i legami fra le variabili con frecce che indicano la direzione dei nessi causali e gli errori di misura. La intensità della relazione fra due variabili viene indicata dal coefficiente di regressione/correlazione o covarianza in corrispondenza della freccia. Se la freccia è orientata il coefficiente sarà quello di regressione esprimendo così una direzione di causalità, mentre se la freccia è bidimensionale allora il coefficiente sarà di correlazione o di covarianza. L'assenza di tale valore sta a significare che il coefficiente è assunto pari a 1.

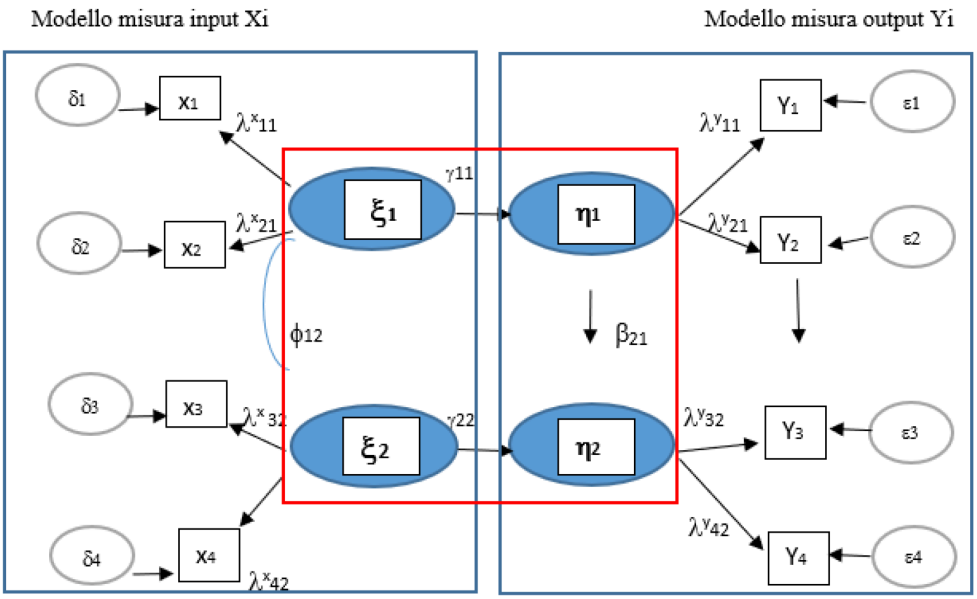


Figura 6.2. Modello di path diagram a due variabili latenti esogene e due variabili latenti endogene

La rappresentazione algebrica del modello SEM consta di tre equazioni che costituiscono il sistema di equazioni strutturali. Il primo tipo rappresenta il "modello strutturale" riferito ai nessi causali tra le variabili latenti esogene ed endogene; il secondo tipo rappresenta il "modello di misura delle variabili latenti endogene; il terzo tipo rappresenta il "modello di misurazione delle variabili latenti esogene. I tre gruppi di equazioni sono rappresentate di seguito:

1) Modello SEM descritto in notazione matriciale compatta:

i) $\eta = B^*\eta + \Gamma^*\xi + \zeta$ (notazione matriciale compatta del SEM)

$(m\times1)$ $(m\times m)^*(m\times1)$ $(m\times n)^*(n\times1)$ $(m\times1)$ (dimensione delle matrici e vettori; m =2)

ii) notazione matriciale estesa del modello SEM bidimensionale

$$\begin{pmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \\ (2\times1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \beta_{21} & 0 \\ (2\times1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \\ (2\times1) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \gamma_{11} & \gamma_{12} \\ \gamma_{21} & \gamma_{22} \\ 2\times2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \xi_2 \\ \times1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \zeta_1 \\ \zeta_2 \\ 2\times1 \end{pmatrix}$$

Descrizione delle equazioni:

2) $\eta i = \gamma ij\ \xi j + \zeta$ equazioni strutturali (parte del modello strutturale riferito ai legami di causazione) fra variabili latenti esogene ed endogene; i = indicatore della variabile latente endogena ηi; j = indicatore della variabile latente esogena ξj;

3) $yi = \lambda^y ij\ \eta_j + \varepsilon i$ equazione di misura (seconda parte del modello relativo le variabili latenti endogene) fra indicatori yi e variabili latenti endogene ηi;

per i = indice dell'indicatore endogeno yi e j = indice della variabile latente endogena η_j; εi rappresenta l'errore di misura. Nella Fig. 6.2 sono riportati due indicatori: y1 e y2 per la variabile latente h1 e due indicatori: y3 e y4 per la variabile latente η2 con i coefficienti λ^yij;

4) xi = λ^xij ξi + δi equazione di misura (terza parte del modello relativo le variabili latenti esogene) fra indicatori xi e variabili latenti esogene ξij; per i = indice dell'indicatore esogeno xi e j = indice della variabile latente esogena ξj; δi misura l'errore di questa equazione.

Notazione di Lisrel (Yoreskog e Sorbon) delle componenti del modello SEM.

1) Variabili del modello misurate come scarti rispetto le loro medie: ξi (ksi) = latenti esogene; ηj (eta) = variabili latenti endogene; xi = osservate esogene (strumentali o indicatori); yj = osservate endogene (strumentali o indicatori);
2) Errori stocastici riferiti a: variabili η = ζ (zeta); variabili x = δ (delta); variabili y = ε (epsilon);
3) Coefficienti strutturali (regressione) fra variabili collegate da nessi causali: abbinamenti fra: η e y = λ^y; ξ e X = λ^x; η e η = β; ξ e η = γ;
4) Varianze-covarianze fra le variabili esogene ξ (fra loro) e fra gli errori (fra errori dello stesso tipo): fra le variabili ξ = greca φ (phi); fra gli errori ζ = greca ψ (psi); fra gli errori ε = simbolo θ^ε (theta-epsilon); fra gli errori δ simbolo θ^δ (theta-delta).

La parte causale (struttura del modello) indica le relazioni fra le variabili latenti e in Fig. 6.2 è rappresentata dalla parte compresa nel rettangolo in rosso.

1) Per ogni variabile dipendente (latente endogena destinataria cioè di almeno una freccia unidirezionale) va scritta un'equazione. La variabile dipendente costituisce il primo membro dell'equazione.
2) Il secondo membro dell'equazione è dato dalla somma di tanti addendi quante sono le variabili che agiscono causalmente in modo diretto sulla variabile dipendente contenuta nel primo membro dell'equazione (tanti cioè quante sono le frecce); tali addendi sono costituiti ciascuno dal prodotto della variabile indipendente (punto di partenza della freccia) per il coefficiente associato alla relazione; in più, come addendo conclusivo, va aggiunto l'errore stocastico.

Il modello SEM a variabili latenti indicatori e ipotesi è presentato nella Fig. 6.3 e le soluzioni in Fig. 6.4.

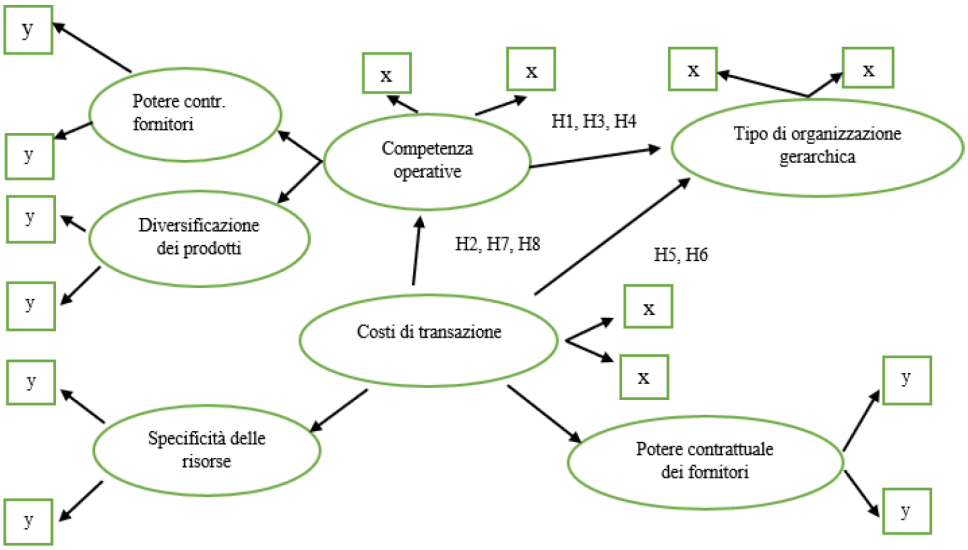


Figura 6.3. Modello SEM di organizzazione gerarchica determinata dai costi di transazione

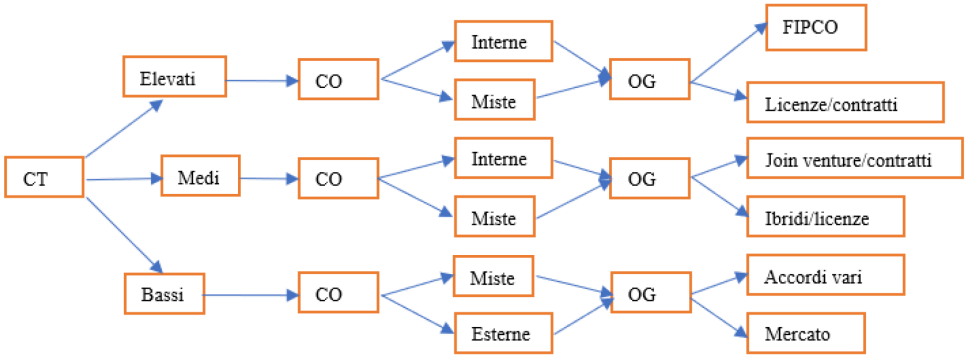


Figura 6.4. Rappresentazione diagrammatica delle possibili soluzioni (CT = costi di transazione; CO = competenze organizzative; OG = Organizzazione gerarchica)

Conclusioni. Il modello SEM applicato in questo contesto economico manageriale è in grado di suggerire soluzioni al quesito: qual è la forma di organizzazione più opportuna tenuto conto delle caratteristiche del mercato e delle risorse interne disponibili.

Sol 1 - Per CTra elevati e buona disponibilità di competenze organizzative interne la IV piena è la soluzione organizzativa ottimale in grado di finalizzare le risorse della organizzazione al raggiungimento di obiettivi programmati, a maggior ragione se le risorse interne sono idiosincratiche non facilmente trasferibili o appropriabili. Ciò si potrà evidenziare dal valore dei coefficienti che legano le variabili latenti esogene alle endogene.

Sol 2 – All'estremo opposto si trova la soluzione con CTra minimi, competenze acquisite dall'esterno in un mercato efficiente in grado di garantire il trasferimento di risorse all'interno della organizzazione al costo della risorsa.

Caso di studio: il vaccino Covid 19

L'obbiettivo di qualsiasi vaccino è stimolare il sistema immunitario a produrre una risposta contro un agente infettivo (virus, batteri) in grado di produrre uno stato patologico nell'organismo. Esistono diverse strategie di lotta consistenti nella somministrazione di virus attenuati, inattivati o di frammenti proteici del virus (come, ad esempio, la proteina spike di Sars-Cov-2) tramite adenovirus o direttamente tramite mRNA. Le cellule di difesa, riconoscendo una porzione del virus, reagiscono producendo anticorpi, che nel caso di infezione con il virus vero possono neutralizzarlo. La ricerca fino ad ora si basava su un lungo processo di ricerca dei lead capaci di indurre la reazione immunitaria ed un protocollo di tre fasi sperimentali per una durata complessiva di circa dieci anni. I nuovi vaccini anti-covid hanno notevolmente abbreviato il tempo dai 10 anni a pochi mesi grazie ai notevoli progressi nelle conoscenze genomiche, chimiche, virali e delle biotecnologie, dato dallo sviluppo congiunto di diverse tecnologie messe a punto anche nel periodo della pandemia. Questo caso s'inserisce perfettamente nello schema della ENI la quale spiega anche le conseguenze economiche dei mercati imperfetti delle MNC e di altri agenti presenti lungo la pipeline e pronti a cogliere le opportunità di business. Il vaccino derivato dalle ricerche di Katalin Karikó (KK) e Andrew Weissmann consiste nell'inserire nell'mRNA il «frammento critico» del genoma virale, che andrà a esprimere, via ribosoma, la proteina «spyke che Sars-CoV-2 utilizza per agganciarsi ai recettori ACE2 delle nostre cellule e colonizzarle, in modo da allertare il sistema immunitario, fargli «memorizzare» i tratti molecolari del virus e produrre gli anticorpi adeguati. La tecnica mRNA viene per la prima volta utilizzata da due aziende, Pfizer e Moderna. Quali sono i risultati e gli antecedenti che hanno portato a maturità questa scoperta e quali sono i vantaggi economici realizzati rispetto i vaccini convenzionali con adenovirus sono fra gli obiettivi del caso. La Pfizer nel nostro schema rappresenta il GGB che in sinergia con la DBF tedesca BioNTech, ha creato un vaccino con efficacia simile a quello di Moderna con successo al 95% dei casi. Questa nuova tecnica giustifica anche le perplessità sollevate nel mondo scientifico e medico. La domanda che ci si pone è se la velocità di messa a punto del vaccino sia stata compatibile con la sua sicurezza o la carenza di sperimentazione delle fasi dei trials a causa della la urgenza di disporre di un antidoto al dilagare della pandemia abbia favorito la strategia speculativa finalizzata ai consistenti rialzi azionari delle due imprese. Partiamo dall'inizio: come si è pervenuti a scoprire il funzionamento del mRNA e delle sue applicazioni. La pioniera delle ricerche

sull'mRNA è la biochimica ungherese (KK, 1955) che ha compiuto le prime fasi della ricerca sull'RNA presso la Università di Szeged (Ungheria) nel periodo 75-85. Successivamente si trasferisce a Philadelphia, (USA) dove si dedica allo studio dell'AIDS, delle malattie ematologiche e la sindrome da fatica cronica, trattati con la tecnica dell'RNA a doppio filamento o dsRNA. È una ricerca pionieristica anche a livello oncologico, dato che il dsRNA incide sulla produzione di interferone, decisivo nel contrastare lo sviluppo di tumori. Quindi si dedica alla terapia genica a base di mRNA, utilizzandolo per istruire i ribosomi nella produzione di ogni tipo di proteine. I primi esperimenti sono fallimentari in quanto si verificano frequenti interruzioni dell'istruzione per l'espressione proteica desiderata a causa della instabilità del mRNA e forti reazioni infiammatorie. Nel 98, l'incontro con Drew Weissman, un immunologo di Boston, biochimico di formazione determina la svolta con sviluppo di un nuovo approccio alla ricerca e pubblicazione congiunta dello studio (KK-Weissman); tuttavia la carenza di finanziamenti impedisce un celere progresso in campo applicativo. I due fondano anche una start up, ottenendo dal governo un milione di dollari destinati a «sovvenzioni per piccole imprese». Ma subito dopo, la «Penn» venderà la licenza dei loro studi a Gary Dahl, il capo di un laboratorio di forniture mediche, la Cellscript. Il contenuto innovativo di queste ricerche non viene compreso perché non rientra nel mainstream, delle istituzioni più importanti, ma viene invece intuito da due medici-scienziati: il canadese Derrick Rossi, ed il turco Ugur Sahin, che sono all'origine di Moderna e BioNTech. Rossi non ha ancora 40 anni e sta concludendo un post-dottorato sulle staminali a Stanford, vede la complementarietà fra queste ricerche e quelle che sta svolgendo e cerca di svilupparle nel suo soggiorno all'Harvard Medical School di Boston (dove ora è Ordinario). Utilizza l'mRNA nella versione «silenziata» della pseudouridina per istruire cellule staminali adulte a «riprogrammarsi» in embrionali totipotenti. Rossi informa dei risultati conseguiti il collega Timothy Springer, che è anche un imprenditore biotech; e questi informa a sua volta Robert Langer professore di ingegneria biomedica al MIT e inventore con 400 brevetti al suo attivo tra cui farmaci e dispositivi medici che intravede immediatamente il potenziale scientifico ed applicativo dello studio KK-Weissman. Pochi mesi dopo, Rossi fonda la propria company chiamata Moderna (acronimo di «Modified RNA») assieme a Langer ed un altro venture capitalist Noubar Afeyan. Decisivo, nella crescita dell'impresa, l'ingresso nel 2011 di Stéphane Bancel (ora CEO dell'azienda), artefice del finanziamento definito stupefacente nel 2013 di 240 milioni di dollari per 40 farmaci potenziali da parte di AstraZeneca, altra potente Big Pharma di Cambridge (UK), anch'essa alla ribalta col vaccino prodotto con la tecnica dell'adenovirus. Secondo Jason Schrum, un chimico uscito da Moderna poco prima di annunci clamorosi fortemente suggestivi sulla base di «molti dati generici» e nessun allegato specifico induce nel 2014 Rossi, ad abbandonare Moderna.

Biontech: la coppia Sahin-Ozlem. La seconda storia del vaccino anti-covid vede due protagonisti immigrati dalla Turchia. Il dottor Sahin si laurea a Colonia e si trasferisce ad Homburg, Università del Saarland, per svolgere il dottorato sulla identificazione di antigeni tumorali. Qui incontra la futura moglie Özlem anch'ella dedita all'immunologia ed assieme approfondiscono gli studi di immuno-farmacologici ed oncologici. Quindi si trasferisce a Zurigo, dove incontra due medici che entreranno nel comitato scientifico di BioNTech; e quindi all'università di Mainz, con eccellenti dotazioni tecno-scientifiche (oltre alla medicina, chimica e neuroscienze.) dove nel 2006 diventa professore associato di oncologia sperimentale. Le intuizioni scientifiche della coppia costituiscono il background per sviluppare l'attività imprenditoriale: nel 2001 fondano la Ganymed Pharmaceuticals, per produrre l'anticorpo monoclonale zolbetuximab (specifico per tumori esofageo, gastrico e pancreatico) e che vendono nel 2016 alla giapponese Astrellas per 1,4 miliardi di dollari. Nel 2008, a Mainz, fondano BioNTech (Biopharmaceutical New Technolgies), dove iniziano a sperimentare farmaci a mRNA, seguendo il percorso iniziato con lo studio pionieristico KK-Weissman. Dopo un periodo di intensa ricerca, l'impresa comincia a pubblicare i risultati (150 papers in 7 anni) e viene annunciata una terapia per il trattamento immunologico del cancro in partnership con 8 aziende farmaceutiche e l'allestimento di 13 complessi specifici per i trials chimici.

Negli ultimi 7 anni, BioNTech è cresciuta così fino all'assetto attuale (1500 dipendenti); accordi e partnership si sono moltiplicati (come quello dell'anno scorso con la Bill e Melinda Gates Foundation per la ricerca su tubercolosi e HIV). Il valore azionario dell'azienda dopo la pubblicazione del vaccino in partnership con Pfizer, è salito in breve tempo da 3,4 a 25 miliardi di dollari. Confrontando il percorso di BioNTech con Moderna si ravvisano differenze sostanziali nei metodi di ricerca (accumulo di conoscenza): la prima con un percorso lineare segnato dalla dedizione alla ricerca della coppia Sahim – Ozlem, la seconda più sottoposta alle pressioni affaristiche dei venture capitalist Langer-Afeyan. Moderna ha avuto un percorso accidentato con i flop di trials come quello (in sinergia con Alexion) proprio sulle malattie rare come la Crigler-Najjar; o il basso dosaggio del vaccino mRNA (dato che il dosaggio alto, necessario in altre patologie, comporta ancora rischi di risposta immunitario-infiammatoria). Infine l'accusa formale di Nature, nel 2016, di non fornire mai pubblicazioni «peer-review» sulle ricerche biotecnologiche ha destato sospetti sulla validità dei risultati sperimentali. A partire dal 2016 con l'ingresso di Melissa Moore, un eccellente curriculum in biochimica e biologia molecolare, con la qualifica di Chief Scientific Officer, Moderna diventa la company biotech leader nella medicina a mRNA. Il salto nel perfezionamento dell'mRNA avviene con l'intervento di bioinformatici: nella fattispecie, Michelle Lynn Hall (Ely Lilly e Columbia University che con approccio di chimica quantistico-computazionale

mette a punto un algoritmo in grado di prevedere, per una data proteina da produrre, la sequenza nucleosidica più adatta, fra trilioni di possibili sequenze di nucleosidi, che rappresenta la «la struttura più appetibile» per il ribosoma. Moderna assicura anche la maggiore stabilità molecolare dell'mRNA, composto che tende a degradarsi velocemente per la sua altissima instabilità, dovuta all'ingente quantità di enzimi presenti. Moderna è riuscita a produrre involucri meno tossici costituiti da nano-particelle lipidiche più biodegradabili e involucri «non-lipidici» rappresentati da polimeri. Tutto ciò ha assicurato a Moderna una maggiore conservabilità del prodotto a temperature più alte riducendo i costi di conservazione e logistica facilitando la distribuzione in zone disagiate. Strategie di finanziamento: dal governo americano Moderna ha beneficiato di ricche sovvenzioni; Pfizer ha preferito agire come GGB assumendosi il rischio di coprire interamente eventuali perdite da fallimento della fase 3 dei trials; entrambe hanno ricevuto prenotazioni generose per 100 milioni di dosi ciascuna con valore complessivo per Pfizer-BioNTech di 1,95 miliardi, e Moderna (dose singola più costosa: 25 $) per 2,48. Sono diverse modalità di gestione delle strategie di gestione dell'azionariato: Moderna ha monetizzato nel corso dell'anno i diversi annunci nei progressi del vaccino seguiti da un «rialzo» a beneficio degli azionisti dell'azienda (Bancel) o del responsabile scientifico (Tal Zaks). Gli insegnamenti di questo caso si evincono dalle seguenti domande.

D1) I tre schemi teorici contribuiscono a spiegare i comportamenti delle imprese, la scelta degli obiettivi, delle strategie di business, della forma organizzativa?

R1) Lo schema neoclassico è quello che spiega meno il comportamento dell'impresa. L'ambiente è scarsamente trasparente, altamente competitivo, in continua evoluzione. La trasmissione di informazioni sulla tecnologia è altamente asimmetrica e la loro decodifica molto complessa. La competizione è estremamente intensa svolta con elevate competenze professionali che comporta un rischio elevato di fallimento. Lo schema di Industrial Organization offre un supporto interpretativo migliore in quanto ammette differenziali competitivi fra le imprese con ricadute sulle condotte (e rendite) di tipo oligopolistico e diseguale distribuzione degli utili fra le imprese. Tuttavia le assunzioni di vantaggi concorrenziali (vc) dovuti ad economie di scala sono errate in quanto il responsabile non è l'accumulo di capitale a determinare la scala dell'impianto e quindi il CMEmin ma è il continuo processo di innovazione tecnologica ed i vantaggi dovuti a somme di tecnologie innovatrici. Lo schema della economia neo-istituzionale è il più appropriato a spiegare il comportamento delle imprese in questo contesto. La prima osservazione è relativa il mercato imperfetto dovuto alla incapacità di prevedere il valore della innovazione. La stessa scopritrice delle proprietà dell'mRNA è stata a lungo emarginata dal mondo accademico a causa dello scarso interesse accademico e professionale. Nel momento in cui si

scoprono le possibili applicazioni il valore passa da 0 a miliardi di dollari. Ciò conferma che il costo delle transazioni è causato dalle asimmetrie che sono una costante in questo contesto. RBV e KBV sono due schemi interpretativi che supportano le asimmetrie: la ricerca si compie in lunghi periodi di studio e sperimentazione durante i quali ci sono fallimenti e intoppi di varia natura. La mancanza di fondi spesso ha bloccato ricerche promettenti. In questo caso l'mRNA può condurre ad una vastità di applicazioni notevoli ma ha richiesto 20-30 anni per passare dallo stadio di ricerca a quello di tecnologia e industrializzazione. Anche sotto il profilo contrattuale non si può affermare che siano stati definite tutte le condizioni di scambio come la contrapposizione fra Pfizer e Moderna dimostrano. Infine dalla forma di organizzazione si evince che imprese maggiormente orientate alla ricerca ed alla sperimentazione da parte di scienziati dedicati come nel caso della BioNTech perseguendo un modello di impresa ibrida abbiano avuto successo analogo a quello di imprese più "business oriented" come nel caso di Moderna che emula il modello FIPCO. L'elemento comune ad entrambe è la presenza di team di scienziati di grande valore e dedizione.

D2) Con quali modalità e con quali tempi avviene l'accumulo di conoscenza critica necessaria a sviluppare un business strategico?

R2) L'accumulo di conoscenza avviene gradualmente e come dimostra il caso di KK non ha un preciso luogo di elezione almeno nei primi stadi. Certamente è il talento della ricercatrice ad aver suggerito l'idea dell'mRNA che si rivelerà utile per ricerche ad ampio spettro: AIDS, tumori, virus che hanno una componente comune, il sistema immunitario. Tipicamente la ricerca progredisce per trial and error passando per diversi istituti di ricerca e rimarrebbe probabilmente allo stadio di ricerca di base o di sviluppo di laboratorio se non ci fosse l'apporto di altre conoscenze scientifiche e risorse finanziarie per transitare dall'idea allo sviluppo d'impresa. I venture capitalist giocano un ruolo importante intervenendo nelle fasi iniziali dello sviluppo della start up finanziando la ricerca e sostenendo il rischio del fallimento. Non è escluso che effettuino giochi opportunistici specie se dotati di conoscenze tecniche nell'ambito delle ricerche che promuovono cedendo la start up ad altri investitori o accelerando la fase di IPO che precede la loro uscita con annunci di forte impatto emotivo sugli effetti delle ricerche in evoluzione. Un altro elemento d'interesse sono le risorse idiosincratiche costituite da conoscenze, tecnologie di base e capacità del personale scientifico che concorrono a determinare un vantaggio competitivo e durevole. La prima fase dello sviluppo è la più drammatica: i ricercatori possono scoraggiarsi agli insuccessi e gli investitori non sono disposti ad entrare in un'impresa troppo rischiosa o con prodotti innovativi ma a lenta maturazione. Il periodo critico del VC è di circa tre anni. Importante è la presenza di un ecosistema della ricerca (reti, cluster, hub, distretti) costituito da Università e Istituti di ricerca pubblici e privati con forti ap-

parati di ricerca applicata, incubatori per sostenere le primissime fasi della start up, consorzi fra imprese entro le quali scambiare le conoscenze necessarie a realizzare il percorso innovativo. Infine il venture capital reperito in varie modalità (crowd-funding, banche, fondi pubblici ed altro) sono necessari ad alimentare il circuito scientifico-finanziario delle imprese biotech.

D3) Quale forma d'impresa è la più adatta a sostenerne la sopravvivenza e lo sviluppo.

R3) Lo spetro di scelta è molto vasto: dalle imprese tradizionali previste dal CC in forma di imprese individuali e societarie alle forme di imprese od organizzazioni previste dall'ENI in cui ricadono le organizzazioni ibride, le organizzazioni gerarchiche e le integrazioni verticali. Le prime sono una transizione dalle imprese tradizionali alle forme gerarchiche e dipendono dalle imperfezioni di mercato e dai costi di transazione. Le organizzazioni più diffuse sono le seconde, che funzionano come un'agenzia in cui sono presenti il principale che organizza le strategie e l'agente che le esegue più o meno puntualmente secondo l'asimmetria informativa esistente. Forme di questo tipo si riscontrano in Moderna che presenta una maggiore eterogeneità di soggetti operanti nella organizzazione. L'integrazione verticale completa tipo FIPCO sembra caratterizzare la Pfizer nei suoi rapporti con la BioNTech per la complementarietà delle risorse messe a disposizione dalle due imprese.

D4) Quali sono i criteri per scegliere il modello di business (MB)

R4) Uno schema per impostare la scelta del modello di business è di schematizzarlo in blocchi (Osterwalder). Quelli che costituiscono lo scheletro del MB sono: i) proposta di valore, ii) ampiezza del mercato, urgenza e disponibilità del prodotto, elasticità della domanda, relazioni con i clienti, iii) struttura della catena del valore, v) attività e partner strategici, vi) Analisi costi e profitti. Un'analisi per quanto possibile puntuale dei costi lungo la catena relativi le fasi di: ricerca, messa a punto della tecnologia, industrializzazione e commercializzazione del prodotto, è in grado di chiarire le possibilità di successo del business. Importante è definire i costi delle risorse materiali e immateriali a disposizione ed i costi delle fonti di finanziamento. Da questi elementi si evince il cumulo di risorse necessarie al decollo del business. Un secondo elemento è la scelta della tipologia di business. Gli esperti ne hanno indicate due: i) business dedicato alla messa a punto di un prodotto; ii) business dedicato alla mesa a punto di piattaforme di business quali HTS, chimica combinatoria, espressione e sequenziamento genico con utilizzo delle conoscenze omiche e NGS spesso complementari alla scelta della prima strategia di business. La piattaforma prevede la combinazione di diverse tecnologie (KET) e in genere hanno un percorso di sviluppo più rapido della scoperta di prodotti nuovi. La scelta del MB ha delle im-

plicazioni sulla scelta dei percorsi sperimentali seguiti: la ricerca di base sembra maggiormente influenzare il percorso verso la mesa a punto del prodotto quindi il blocco della proposta di valore sembra assumere la maggiore rilevanza nel MB riferito al prodotto. Per la piattaforma sembra essere più rilevante l'efficienza nella messa a punto dei passaggi intermedi alla realizzazione della catena del valore. Ad esempio nella ricerca del farmaco la piattaforma è importante nella individuazione dei lead capaci di generare prodotti performanti.

Glossario

A agenzia e contratti, agenzia e costi di transazione, alleanze strategiche, analisi neo-istituzionale, analisi empirica, apprendimento cognitivo, asimmetrie informative, attività biotech

B bene pubblico, bene privato, brevetti

C capacità di assorbimento, capacità dinamiche, catena del valore, cause di fallimento di mercato: asimmetrie, idio-sincraticità (specificità) risorse, conoscenza tacita, clausole contrattuali, conoscenza esplicita e tacita, collaborazioni formali e informali, collaborazioni in rete, complessità organizzativa, competenze organizzative, conoscenza, condotte di mercato, contratto, clausole contrattuali, costi di gestione, costi di transazione, costi transazione ed organizzazione gerarchica, costi di agenzia: costi di coordinamento e costi d'incentivazione, costrutti

D dicotomia d'impresa, diritti di proprietà intellettuale, distribuzione del surplus,

E efficienza di mercato: debole, semi-forte, forte (Fama), efficacia,

F filiera, FIPCO, forme ibride, forme di coordinamento

G giochi opportunistici (selezione avversa, azzardo morale)

H hub

I imperfezioni di mercato, informazioni, informazione asimmetrica, incertezza e rischio, innovazioni, interfirm collaboration integrazione verticale, integrazione orizzontale, integrazioni miste, ipotesi per la modellizzazione SEM

J joint relation

K KET

L liquidità del mercato

M mercati imperfetti cause: asimmetrie informative, opportunismo contrattuale, specificità delle risorse, rarità degli scambi, scarsità di prodotto scambiato, meccanismi di coordinamento, modalità di scambio: incompletezza contrattuale, razionalità limitata, motivazioni, modello SEM: variabili latenti, indicatori

N network

O organizzazione aziendale, organizzazione gerarchica, organizzazione interaziendale, organizzazione ibrida, organizzazione in rete, obiettivi divergenti fra partner e stakeholders

P partnership , procedure, processi di accumulo endogeno

Q quantificazione di coefficienti relazionali fra variabili, test di validazione,

R razionalità limitata, RBV, relazione contrattuale, regime tecnologico, relazioni gerarchiche principale agente e giochi opportunistici, rete: nodi, link, connessioni, percorsi, risorse idiosincratiche,

S scambi in mercati perfetti, scambi in mercati imperfetti, settori produttivi, simulazioni, strategie organizzative,

T teoria neo-istituzionale, teoria dei contratti imperfetti, teoria d'agenzia, teoria dei contratti impliciti, transazioni: a bassa specificità, a elevata specificità, trasparenza di mercato, trasparenza e simmetria informativa

U università-impresa

V vantaggio competitivo,

Appendice 1

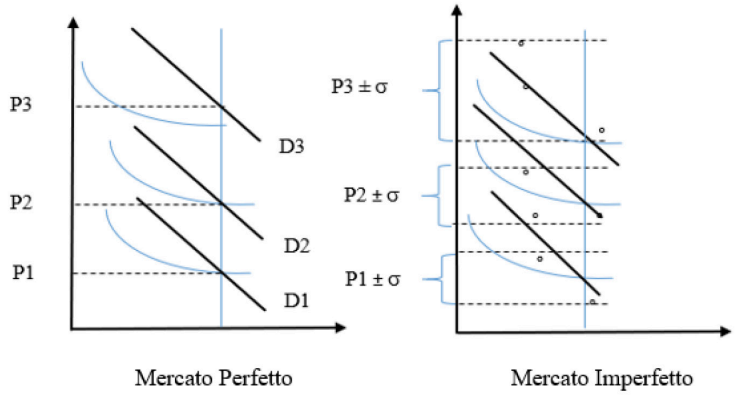


Figura 6.5. Rappresentazione della situazione di mercato perfetto e imperfetto in una filiera a tre livelli

Appendice 2

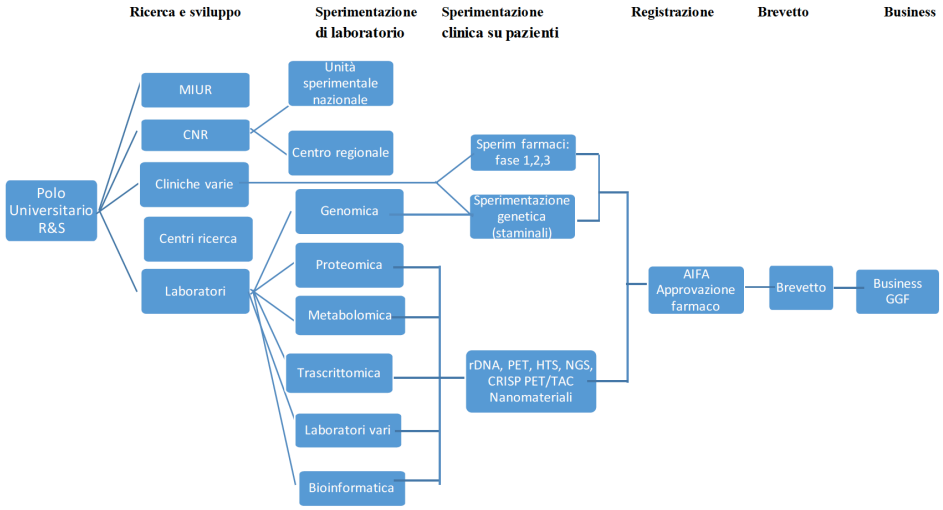


Figura 6.6. Rappresentazione del network bio-farmaceutico a grafo orientato

Appendice 3. Forme di collaborazione

1) Miste Università-Impresa-istituzioni con accordi tipo Spin off, Start up, licenze, collaborazione a progetti;
2) DBF-GGF: licenza, partnership, venture, IV, FIPCO;
3) Centri di ricerca-Cliniche: Partnership di progetto, consulenze;
4) Fase ricerca: MIUR-Polo U-CNR-Cliniche-Lab: Accordi non esclusivi, di solito temporanei, non imposti dal mercato;
5) Fase ricerca: CRO. Contract researh organization. Specializzate in ricerca e sperimentazioni cliniche su pazienti;
6) Fase esecuzione: CMO - Contract management organization: svolgimento attività dopo approvazione/registrazione;
7) Brevetto: Accordo DBF o GGF con agenzia di brevetto;
8) Business: Accordi fra DBF e GGF o direttamente da parte del GGF tramite licenza, IV o acquisizione della DBF;
9) Business: CSO - organizzazioni di vendita, interattive con GGF o DBF;

Appendice 4

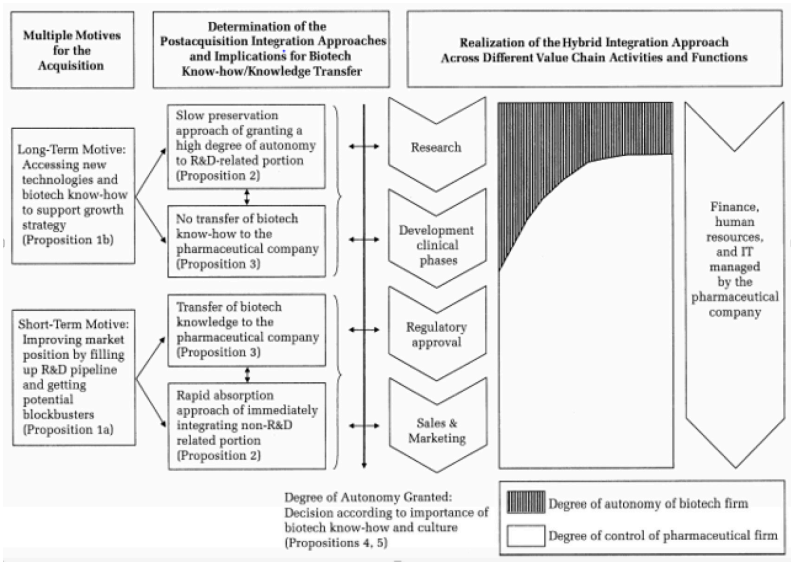


Figura 6.7. Illustrazione delle fasi di sviluppo dei processi di IV lungo la catena farmaco

Domande

1) Confronto fra teoria neoclassica, teoria industriale, teoria organizzativa.
2) Perché prende piede l'economia neo-istituzionale (Vedi Coase, Williamson).
3) Citare quattro economisti che hanno contribuito a sviluppare questo nuovo approccio.
4) Qual è il significato di impresa come organizzazione.

5) Quali sono le condizioni che determinano il sorgere di mercati perfetti.
6) Quali sono le cause che determinano i mercati imperfetti.
7) Spiegare il significato di asimmetrie informative, specificità delle risorse, razionalità limitata.
8) Quali sono le condizioni che favoriscono i comportamenti opportunistici.
9) Descrivere i due comportamenti: selezione avversa e azzardo morale.
10) Qual è il rapporto fra mercati imperfetti e costi di transazioni.
11) Quali sono le condizioni determinanti i costi di transazioni.
12) Descrivere il passaggio da mercato a organizzazione ibrida a integrazione verticale completa.
13) Qual è il ruolo dell'agenzia nella organizzazione degli scambi.
14) Che cosa significa regolazione contrattuale delle relazioni di filiera.
15) Che cosa significa organizzazione gerarchica verticale OGV).
16) Che cosa significa incompletezza contrattuale e costi transazione.
17) Quali le ricadute della OGV per la organizzazione di filiera.
18) Quali ruoli svolgono il principale e l'agente nella organizzazione gerarchica.
19) Quali sono le caratteristiche della network organization.
20) Come si misura l'efficienza della rete nella trasmissione della informazione.
21) Analisi empirica: descrivere l'approccio organizzativo basato sul SEM.
22) Costruisci con la parola chiave "imperfezioni di mercato" un percorso logico-concettuale per individuare le varie connessioni fra la parola chiave e le implicazioni in termini di organizzazione aziendale.

Bibliografia

Augier, M., Teece, D.J., (2007), "Dynamic capabilities and multinational enterprise: Penrosean insights and omissions" Management International Review 47, pp. 175–192.

Chemmanur, T., Fulghieri P., (1999), A Theory of the Going-Public Decision" Review of Financial Studies 12 pp. 249-79

Coase, Ronald H. (1937) "The Nature of the Firm." Economica n.s. 4, pp. 386-405.

Cyert, R. J.G. March, (1970), Teoria del comportamento dell'impresa, F. Angeli edt.

Demsetz (1991), The structure of ownership and the theory of the firm", The Journal of law and economics 26 pp 375-390.

Desprez, T., (2018) "Regulatory Barriers to Innovation for Startups", Learning Center GxP Lifeline

Furubotn, E. G., Richter, R., (2008), The new institutional economics–a different approach to economic analysis, Wiley Online Library

Galambos, L., Sturchio, J.L., (1996), Twentieth Century: A Reappraisal of the Sources of Innovation", History and Technology 13(2):83-100

Gilbert, R.J., Newbery D.M., (1994), The Dynamic Efficiency of Regulatory Constitutions" The RAND Journal of Economics, 25, pp. 538-554

Heide, J.B., John, G., (1990), "Alliances in Industrial purchasing. The determinants of joint action in buyer – seller relationship", Journal of marketing research, 72, pp 24-36

Heller, M.A., Heisenberg R.S., (1998)," Can patent deter innovation?" The anticommon in the biomedical research, Science, 280

Kreps, D.M., (1990), Corporate culture and economic theory", Perspectives on positive political economy. - Cambridge Univ. Press, ISBN 0-521-39221-7. p. 90-143.

Gulati R., (1998), "Alliances and Network " Strategic Management Journal, 20, pp 293-317.

Grossman, Sanford J., and Oliver D. Hart. (1986), "The costs and benefits of ownership: A theory of vertical and lateral integration", Journal of Political Economy 94(4): 691-719.

Grossman, Sanford J., and Hart, Oliver D.(1984), "Vertical Integration and the Distribution of Property Rights." Mimeographed. Chicago: Univ. Chicago, Dept. Econ.
Hart, O., Moore, J., (1988), "Incomplete Contracts and Renegotiation", Econometrica 56, pp. 755-785
Jacobides, M.G., Winter, S., (2005), "The Co-Evolution of Capabilities and Transaction Costs: Explaining the Institutional Structure of Production", Strategic Management Journal 26, pp395 - 413
Klein S, Frazier G, Roth V. 1990. A transaction cost analysis model of channel integration in international markets. Journal of Marketing Research 27, pp. 196-208
KOGUT B., SHAN W., WALKER G. (1992), The make-or-cooperate decision in the context of an industry network, in Nohria N., Eccles R.(a cura di), Networks and Organizations: Structure, Form and Action, HBS Press, pp. 348-365, Boston, MA.
Lieberman, M.B., (1991), " Determinants of Vertical integration: an empirical test", Journal of industrial economics 39, pp. 451-466
Malerba, F., Orsenigo, F. (2000), Regimi tecnologici e pattern settoriali di innovazione, in F. Malerba (a cura di), Economia dell'innovazione, Roma, Carocci, pp. 231-253
McKelvey, M., Orsenigo, L., (2006) The economics of biotechnology / Edgar E. Publishing edit (vol. I-II)
Madhok A., SB Tallman (1998) Resources, transactions and rents: Managing value through interfirm collaborative relationships Organization science 9 (3), 326-339.
Menard C., (2004) The Economics of Hybrid Organization", Journal of Institutional and Theoretical Economics 160, pp1-33;
Miraglia R. A., (2012), Il controllo nelle relazioni di fornitura fra le imprese. Prospettive teoriche ed evidenze empiriche, F. Angeli edt.; Napoli F., (2008), Imprese distrettuali: una ricerca sulle problematiche economico-aziendali dell'innovazione e della internazionalizzazione. F. Angeli edt.
Nelson, R., Winter, S.G., (1985) An Evolutionary Theory of Economic Change", Harvard University Press
Nogueira, A.C.L., Bataglia, W., (2012), Transaction Costs and Organizational Competences: Explaining the Governance Structure for Manufacturing Stage in Journal of Technology Management, 7, pp 718-724
Nogueira, A. C. L., Bataglia, W. (2018). "How diversification affects vertical integration through experience in pharmaceuticals. Journal of Technology Management &Amp; Innovation, 13, pp. 3–12
Perry, M.,K., 1989, "Vertical integration: Determinants and effects", in Handbook of Industrial Organization, pp 185-255R. Schmalensee and R. Willig edts Elsevier,
Pisano, G. P., Russo, M., Teece, D.,(1988) "Joint Ventures and Collaborative Agreements in the Telecomunication Industry"in David Mowery (ed.), International Collaborative Ventures in U.S. Manufacturing. Cambridge (MA): Ballinger. Pp. 23-70.
Polany K., La grande trasformazione.Le origini economiche e politiche della nostra epoca, 1974, 2010, traduzione di Roberto Vigevani, Einaudi, Torino, ISBN 978 88 06 20560 7
Pozzali A. (2005), Conoscenza tacita e processi di innovazione nel settore delle biotecnologie: dalla scoperta scientifica allo sviluppo della piattaforma tecnologica
Yoshino, M. Y., Rangan, U. S., (1995), "Strategic alliances: an entrepreneurial approach to globalization", Harvard business scholl Press, Boston.
Rabinow, P., (1999) Making PCR: A Story of Biotechnology; The Oral History Review, Vol. 26, No. 2, pp. 181-186, Taylor & Francis, Ltd.
Rasmussen, B., (2010), "Innovation and commercialisation in the biopharmaceutical industry: Creating and capturing value", Edward Elgar, Cheltenham, UK.
Reve, T. The Firm as a nexus of internal and external contracts. In M. Aoki , B. Gustafsson , and O. E. Williamson (Eds.), The Firm as a Nexus of Treaties. London: Sage Publications, 1990, pp. 133-161
Ruester S., (2010), Recent Developments in Transaction Cost Economics Resource Markets Working Paper No. RM-18, 48 Pages
Scoppa V., Nicita A., 2005, Economia dei contratti, Carocci edt
Sorrentino F. (2008), "Strutture organizzative ed apprendimento: un'analisi basata su esperimenti con sistemi multi-agente" Facoltà Ingegneria, Università di Napoli
Teece D.J., (1988) Capturing Value from Technological Innovation: Integration, Strategic Partnering, and Licensing Decisions" Journal on Applied Analytics, . 18, No. 3

Teece D.J., (2016), "Dynamic capabilities and entrepreneurial management in large organizations: Toward a theory of the (entrepreneurial) firm" European Economic Review, 86, pp. 202-216
Teece D.J., (1996), Firm organization, industrial structure, and technological innovation" Journal of Economic Behavior & Organization 31, , Pages 193-224
Teece, D.J., Rumelt, R., Dosi, G., Winter, S., 1994), " Understanding corporate coherence: Theory and evidence", Journal of Economic Behavior and Organization, 23 pp. 1-30
Teece, D.,Pisano G. & Shuen A., (1997). Dynamic Capabilities and Strategic Management in Strategic Management Journal 18, 7 (Aug., 1997), pp. 509-533.
Zucker, G.L., Darby,M.R., Brewer, M.B., (1988) Intellectual Human Capital and the Birth of US biotechnology Enterprises, The American Economic Review, 88 pp. 290-306.
Corporate control and business behavior; an inquiry into the effects of organization form on enterprise behavior, Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1970.
Williamson O.E. (1981), The economics of organization: The transaction cost approach, American journal of sociology, n. 87, pp. 548-577
Williamson, O., (1986), "The Economic Institutions of Capitalism. Firms, Markets, Relational Contracts"

Capitolo VII
Innovazione biotech: analisi e strumenti

Sommario. Nel capitolo seguente viene descritto il modello di sviluppo delle innovazioni biotech. L'approccio ai modelli relazionali d'impresa è in grado di spiegare la conversione della ricerca di base in applicazioni tecnologiche finalizzate ad attività di business. Le aggregazioni territoriali sviluppate in rete di cui alcuni esempi sono i cluster, gli hub i distretti hanno caratterizzato lo sviluppo biotech nelle diverse regioni italiane e ne hanno facilitato la sopravvivenza delle start up nelle fasi iniziali quando l'innovazione biotech richiede forti investimenti in capitali, competenze e supporti di servizi vari per poter decollare. Nella seconda parte del capitolo vengono esaminati alcuni strumenti di valutazione della convenienza all'investimento e di valutazione del rischio d'impresa.

7.1 Reti e Network per l'innovazione ed il business

Il settore bio-tech è caratterizzato da un rapido sviluppo di conoscenze interdisciplinari sui meccanismi biologico-funzionali dei viventi il cui governo utilitaristico determina una elevata complessità tecnologica a causa della complementarietà e modularità delle innovazioni di processo e di prodotto realizzate con le tecnologie abilitanti su piattaforme biotech. Questi cambiamenti scientifico-tecnologici caratterizzanti il nuovo ecosistema biotech aziendale hanno imposto nuovi modelli organizzativi basati su reti e network relazionali per accelerare il passaggio dalla scienza alla tecnologia al business in un contesto di elevata competizione e molto rischioso. Le alleanze da un lato contribuiscono a ridurre il rischio d'impresa e dall'altro creano dei circuiti specializzati entro i quali si scambiano e si proteggono le conoscenze che portano allo sviluppo della innovazione. L'organizzazione di network è una evoluzione dei modelli di tech puch, e market pull comprende diversi soggetti istituzionali e privato fra i quali si menzionano: imprese biotech DBF, istituti di ricerca, istituzioni pubbliche, enti finanziatori, venture capitalist, business angel, GGF-GGB, ed altri che alimentano il circuito della conoscenza e del suo trasferimento, la condivisione di conoscenze informali e formali, competenze specialistiche, risorse complementari utili alla soluzione di problemi complessi e compositi di ricerca, adattamento tecnologico, sviluppo industriale e commerciale.

Esiste un numero veramente elevato di possibili accordi fra le imprese per la condivisione di risorse, obiettivi e metodologie aziendali fra più imprese.

Le ragioni alla base degli accordi è ridurre il livello di rivalità, facilitare lo scambio di expertise e risorse complementari, accelerare lo sviluppo della innovazione mantenendo all'interno di un gruppo le conoscenze con valore strategico, affrontare mercati imperfetti. Con gli accordi si può allargare l'area geografica, aumentare le interazioni della rete della ricerca, senza sostenere i costi (sunk cost) e i rischi che comporterebbe l'entrata in nuovi contesti ed aggirare le barriere all'ingresso. Implicano forme di coordinamento organizzativo realizzato tramite accordi verticali, orizzontali e trasversali, in relazione: i) alla struttura equity e non equity delle imprese, ii) all'oggetto dell'alleanza, se tangibile o intangibile; iii) al trasferimento dei diritti di proprietà. Accordi meno vincolanti sono le partnership caratterizzate dall'assenza di scambi azionari (non equity contract) ed una durata della collaborazione in genere più limitata nel tempo. Rientrano in questo gruppo: Join Venture Corporation, Join Venture Contract, Associazioni Temporanee d'imprese, Consorzi, Franchising, Licencing ed altro. Le motivazioni che giustificano la sottoscrizione di accordi più o meno vincolanti fra le imprese sono molteplici nel contesto biotech giustificati da diversi schemi teorici: i) l'approccio neo-istituzionale che ipotizza la organizzazione in grado di minimizzare i costi di transazioni generati da mercati imperfetti (make or buy, Gereffi, 2005); Dixon et al.). Molto importante in questo contesto è definire il funzionamento della organizzazione in rete. Secondo il modello di agenzia, le due entità interagenti sono: l'impresa centrale (principale) e l'ambiente transazionale delle imprese (agenti). L'impresa centrale è il nodo principale del network, individua e coordina le relazioni strategiche, definisce e controlla i nessi contrattuali fra i partecipanti crea valore per i partner, guida la ricerca e come leader racchiude le capacità e le competenze. Essa infatti, individua il core business con la proposta di valore, definisce le caratteristiche della catena del valore, detta le linee strategiche, la struttura delle relazioni, definisce la vision dell'intera rete individua le strategie per ottimizzare gli obiettivi in funzione dei ricavi, costi attesi e rischi. gli investimenti critici e le fonti. Gli agenti rappresentano l'ambiente transazionale, è composto da tutte le imprese le cui strategie sono subordinate alle direttive del principale ed il loro grado d'indipendenza è stabilito dal tipo di organizzazione gerarchica scelta. Le condizioni che possono influenzare i costi di transazione sono:

1) complessità dei processi biotech lungo la filiera che comportano fallimenti nel raggiungimento dei risultati pianificati e difficoltà nello scambio di informazioni non codificate;
2) costi nella protezione dei diritti di proprietà delle risorse intellettuali;
3) switching cost dei partner;
4) numero di partner ed enunciazione di regole esplicite di collaborazione (nesso di contratti).

Gli elevati Ctra causati da inefficienze di mercato suggeriscono una organizzazione gerarchica tipo integrazione verticale che assicura una conveniente riduzione dei costi e dei rischi di mercato come dimostrano numerosi casi di imprese integrate in USA. (Pisano, 1991). L'approccio industry based funziona sul modello di ottimizzazione delle cinque leve di Porter; sebbene rispecchi un contesto di industria tradizionale risulta utile a spiegare anche nel contesto biotech le forze che agiscono sui rapporti fra soggetti nel mercato. L'approccio RBV che assume l'acquisizione di vantaggi competitivi con la condivisione di risorse immateriali (RBV) e conoscenze varie (KBV) attraverso scambi fra partner che operano in contesti ad elevata specializzazione. Il network appare pertanto un modello generico di organizzazione che sviluppa e coordinare le relazioni fra imprese ad elevata innovazione attraverso una intensa cooperazione interaziendale (interfirm cooperation) con molta flessibilità contrattuale. L'obiettivo è di realizzare l'accumulo critico di risorse complementari necessarie allo sviluppo innovativo di un progetto biotech, per conseguire vantaggi competitivi con efficaci strategie di business. Le alleanze fra imprese biotech si possono sviluppare nel network collaborativo a livello orizzontale o verticale. A livello orizzontale le imprese operano nello stesso settore con simili tecnologie ed alleandosi rafforzano la propria capacità competitiva attraverso economie di scala, affinamenti tecnologici e condivisione di risorse se operano in settori complementari. A livello verticale le imprese sono collocate a diversi livelli della catena del valore possono avere diverse dimensioni e specializzazioni e possono dar luogo a diversi tipi di organizzazione a seconda delle complessità delle strategie innovative, della difficoltà di coordinamento e della distribuzione degli utili lungo la catena. Entrambe queste linee di sviluppo servono ad accumulare risorse ed assicurare il funzionamento efficiente degli scambi fra mercati. Secondo Basile (2012), la scelta delle modalità di regolazione dei rapporti di collaborazione fra partner, va valutata in riferimento alla entità dei costi di transazione (CTra), alle modalità di accumulo della conoscenza (RBV) da cui dipendono le modalità di attuazione delle scelte strategiche. La TCE (sviluppata nel capitolo precedente) focalizza le conseguenze negative delle inefficienze di mercato, le più frequenti sono l'asimmetria informativa, la informazione incompleta, le motivazioni alla collaborazione e la specificità delle risorse. Le alleanze comportano a seconda del tipo di contratto diverse forme di governo; le tre principali sono: la gerarchia, il mercato e la rete (o interattiva-network). Di recente sono nate altre due forme: la struttura modulare e la captive. La forma interattiva prevede un continuo scambio di interazioni tra le parti, nel caso specifico i partner di un'alleanza basata su un rapporto fiduciario; le acquisizioni conducono ad una governance gerarchica, ovvero integrata verticalmente e controllata nell'agenzia dal principale. La governance di rete è molto flessibile, facilmente adattabile ai mutamenti di struttura della catena del valore. La governance del network

si può migliorare trasferendo le transazioni dal mercato inefficiente (make or buy) all'interno della organizzazione a controllo gerarchico. I costi di transazione variano con le forme di organizzazione adottate in grado di ridurre gli effetti dei comportamenti free rider dei soggetti partecipanti. Ad esempio nella organizzazione gerarchica di un'industria farmaceutica, le relazioni fra DBF e GGF variano dai semplici accordi informali con scambio di informazioni sui prodotti o sulle strategie commerciali agli accordi più stringenti nelle organizzazioni ibride sebbene concedono ancora margini di autonomia decisionale nella stipula delle relazioni contrattuali. Nella integrazione verticale completa tipo FIPCO la DBF è completamente subordinata alle decisioni strategiche del GGB. Questa alleanza comporta dei vantaggi quali: riduzione dei danni da rischio di fallimento della ricerca, disponibilità di risorse, remunerazione dei prodotti intermedi della ricerca, protezione brevettuale mentre gli svantaggi si possono riassumere in scarsa autonomia decisionale. Il secondo filone di analisi dell'impresa è costituito dalla RBV che enfatizza l'ammontare e la specificità delle risorse la cui efficienza può essere migliorata dalle relazioni di partnership nello sviluppo della innovazione aperta. Alcune premesse di questa teoria sono le seguenti: i) ogni impresa ha un proprio stock di risorse materiali di capitale e di lavoro e risorse immateriali (livello d'istruzione del personale, immagine dell'azienda, brevetti) utilizzati nei processi di filiera. Questa dotazione è idiosincratica nel senso che non è imitabile o trasferibile senza perdere di valore; ii) l'importanza di queste risorse (unicità, separabilità, riproducibilità, mobilità) nello svolgimento dei processi produttivi attinenti le fasi di filiera, determina il livello di autorità nel governare gli scambi lungo la filiera e la ripartizione dei benefici fra i partecipanti; iii) poiché la singola impresa non possiede tutte le risorse occorrenti a completare la filiera occorre trovare partner. Questo secondo filone sembra emergere con maggiore importanza nel biotech poiché col progredire della innovazione sono cresciute le opportunità di sviluppare prodotti e piattaforme spendibili in diverse applicazioni e mercati. Le opportunità di business accentuano l'importanza della innovazione di prodotto nei quattro principali settori di applicazioni biotech: rosso, verde, bianco, grigio. Le biotecnologie appaiono in grado di supplire all'esaurimento delle fonti fossili inquinanti con biocarburanti utilizzando l'energia solare. Sebbene la TCE e la RBV siano utili paradigmi atti a spiegare il comportamento della impresa biotech, la RBV sembra essere maggiormente utile a spiegare il ruolo della ricerca biotech verso target di elevato interesse per il business.

7.1.1 Innovazione aperta

Gli approcci alla innovazione aperta suggeriti dalla open source innovation e dall'open business approach diffusi nel settore biotech hanno spostato il fo-

cus dell'analisi, dall'impresa ad un modello più interattivo di organizzazione interaziendale con significative ricadute sulle strategie aziendali, in particolare sulle modalità di gestione delle relazioni fra i partecipanti, portatori d'interessi economici diversificati. L'innovazione aperta tende ad ampliare il numero di stakeholders per accelerare i processi innovativi con l'allargamento degli scambi esterni di risorse materiali ed immateriali senza aumentare i CTra lungo i percorsi di filiera. Il settore biotech è caratterizzato da una miriade di imprese con caratteristiche, dimensioni, risorse, specializzazioni e potenzialità di crescita molto diversificate. La piccola impresa DBF è in grado di realizzare una parte della filiera fermandosi in genere alla creazione del prototipo di prodotto/processo o alla formulazione di un principio attivo in possesso di potenziali sviluppi di mercato. Le DBF (sia nella forma di start up che di imprese più mature sono spesso prive delle risorse finanziarie ed organizzative per completare gli stadi del ciclo produttivo: il modello di cooperazione interaziendale consente alla DBF di estendere la sua partecipazione negli stadi a valle della filiera attraverso alleanze strategiche con la grande impresa specializzata nelle attività di messa a punto del prodotto, protezione della scoperta con brevetti, capacità di sviluppare strategie di business a marchio proprio, disponendo di risorse finanziarie adeguate al completamento dell'intero ciclo produttivo[1]. Attraverso diverse forme di cooperazione interaziendale, le DBF e le GGB riescono ad aumentare il valore finale della filiera (Tab. 7.1) e poiché ricerca, produzione e commercializzazione sono tre distinti stadi fra loro complementari, il coordinamento rende possibile il raggiungimento dell'obiettivo del massimo valore aggiunto e la sua equa redistribuzione ai diversi partner di filiera. Fra le forme di forme di cooperazione interaziendale più diffuse si citano: i) relazioni verticali regolate da contratti (agenzia), accordi di scambio, forme ibride o pienamente integrate. Dalle queste forme di collaborazione da cui derivano accordi informali di joint venture e partnership si sta evidenziando una tendenza verso la piena integrazione attraverso operazioni di M&A per finalizzare le nuove conoscenze delle DBF e alle attività di business (Basile, 2012). La classificazione delle imprese biotech per gruppi e tipologie che è stata illustrata ha lo scopo di facilitare l'analisi successiva delle strategie di business biotech e la loro applicazione nei diversi contesti biotech (bianco, rosso, verde). In ambito farmaceutico

[1] Le business partnership fra GGF e DBF rappresentano una soluzione concreta, in quanto contribuiscono a migliorare la produttività della Ricerca e Sviluppo e a rigenerare le pipeline. Per le Small Biotech, le collaborazioni con le grandi imprese farmaceutiche sono, invece, un'opportunità di crescita, infatti, avendo accesso a risorse e competenze complementari, possono sviluppare i processi di ricerca e le altre attività che costituiscono il core business. Esempio: Roche ha sviluppato un "innovation network" che include più di 150 partner a livello globale. Similmente, Eli Lilly ha stabilito partnership di lungo termine con diversi service provider, tra cui Covance e Fisher Clinical, al fine di passare da fully integrated pharmaceutical company (FIPCO) a fully integrated pharmaceutical network (FIPNET).

una distinzione viene fatta fra imprese che usano i metodi tradizionali della chimica basati su micro-molecole e imprese che usano metodi biotecnologici nella produzione di macromolecole per produrre farmaci. Le imprese farmaceutiche tradizionali hanno una lunga tradizione e competenze di base nella chimica farmaceutica, sia di ricerca e sviluppo sia manifatturiera, marketing e distribuzione, e una leadership affermata ma presentano dei limiti nella ricerca di nuove molecole. Le imprese nate in periodi più recenti, che utilizzano metodi biologici nella ricerca di molecole efficaci verso target, sono avvantaggiate nelle nuove linee di ricerca per individuare nuovi farmaci con macromolecole realizzate con tecniche di rDNA.

Tabella 7.1. Catena del valore (Porter, 1978) e sviluppo relazionale secondo modelli di coordinamento

Processi	*Tipologie di coordinamento*		
	Integaz. verticale	*Specializzazione*	*Innnovazione aperta*
Logistica entrata	Partnership	R&S	R&S design
Produzione	Forme ibride	Conosc. scientifiche	scale up
Logistica uscita	Rel. Contrattuali	Tecnologie	marketing business
Mktg	M&A	Modelli organizzativi	
Servizi			
Protezione	Debole/medio	Forte	Medio/Forte
Brevetti (IPR)	segreto industriale	Brevetti, copyright	Brevetti, lead time
	lead time/brevetti	segreto industriale	segreto industriale
			open source
Complessità innovazione	Medio alta	Bassa	Medio alta
Natura risorse complementari.	Elevata co-special.	Generica	Generica/moderata
			co-specializzazione
Casi	Chimica computaz.	Biotecnologie	Open source software

7.2 Classificazione delle imprese biotech DBF

Riprendendo la classificazione delle imprese biotech riportata nel cap. 3, abbiamo una classificazione per specializzazione delle attività svolte ed una classificazione per strategie.

7.2.1. Classificazione per specializzazione: Content, Platform e Complementary product/service[2]

i) DBF - Content Company (Core): il core business è rappresentato dalle biotecnologie; sono distinte in:
   i.1) *Product Biotech*, coprono l'intera catena del valore, dalla R&S alla commercializzazione[3];
   i.2) *Drug agent Biotech*, sviluppano i principi attivi farmacologici e cedono a terzi i diritti d'uso;
   i.3) *IBF: Innovative biotechnology firm* (operanti in varie aree del settore manifatturiero).

ii) DBF - Platform Company: elevato livello tecnologico, forniscono servizi tecnologici su piattaforme per lo sviluppo prodotti (Drug Delivery, Diagnostics) e processi (x-omics patforms-Bioinformatics).

iii) DBF. Complementary Product/Service suppliers: imprese che possiedono competenze informatiche o consulenziali o commodities biotech per la fornitura di prodotti e servizi di natura chimica o biologica utilizzati nelle operazioni di R&S e di produzione di nuovi farmaci (CRO, CMO, CSO). Sono suddivise in tre gruppi:
   iii.1) R&D Biotechnology operanti nel settore terziario; classificate dall'Istat fra le industrie di servizi;
   iii.2) Targeted firms (operanti nel settore terziario); sono una sottocategoria delle iii.1;
   iii.3) altre imprese di servizio (operanti nel settore terziario).

Classificazione delle imprese per strategie:

1) Imprese multinazionali di grandi dimensioni, (GGB o GGF) che operano in un contesto globale e investono una parte rilevante del proprio fatturato in R&S;
2) Imprese multinazionali di medie dimensioni, con sedi locali usate per la sola commercializzazione;
3) Imprese nazionali, la cui produzione e commercializzazione si focalizza sui farmaci me-too;
4) Imprese specializzate nella produzione di prodotti (farmaci) generici, di norma medio-piccole;

[2] Vedi cap III, classificazione OCSE.

[3] Product Biotech Companies, governano l'intera filiera produttiva poiché perseguono obiettivi di crescita dimensionale e di mercato attraverso strategie di differenziazione del prodotto, per mercati multinazionali e valorizzazione della "supply chain" anche con accesso a risorse esterne, tecnologie e prodotti. Ciò rende possibile l'ampliamento delle pipeline, l'accesso a nuove piattaforme tecnologiche per la ricerca, il rafforzamento della struttura commerciale e distributiva, della immagine e del marchio. Nel complesso le Product Biotech sembrano rispecchiare gli orientamenti strategici dei GGB/GGF multinazionali con i quali competono. Sono in genere GGB e GGF integrati nella FIPCO.

5) Imprese DBF-le cui specializzazioni sono illustrate nello schema dianzi illustrato. Sono dedicate alla produzione, allo sviluppo ed alla commercializzazione con proprio marchio di prodotti collocati in in mercati di nicchia e cedono licenze ad altre imprese con migliore potenziale di commercializzazione.

7.3 Fatturato della industria biotech

Nel 2017 il volume globale di affari biotech è stato valutato 1,11 trilioni di dollari e si prevede che salirà entro il 2021, a 1,43 trilioni di dollari con una crescita annua del CAGR del 2,3%. (vedi appendice 1) Nello stesso periodo, il business farmaceutico è passato da 934,8 miliardi di dollari (2017) per raggiungere i 1170 miliardi di dollari nel 2021, con una crescita del 5,8%, (rapporto di ricerche di mercato farmaceutiche di The Business Research Company)[4]. Dietro la spinta della crescente domanda globale di vecchi e nuovi farmaci le aziende farmaceutiche continuano a investire nelle varie pipeline del farmaco che sebbene lunghe, costose e rischiose non danno segnali di flessione e continuano a migliorare in efficienza, utilizzando nuovi approcci suggeriti dagli sviluppi della bioinformatica. [5]Il settore è trainato dalla ricerca, infatti circa 150 miliardi di dollari vengono spesi ogni anno dai gruppi farmaceutici in progetti di ricerca e sviluppo. Su migliaia di composti solo una piccola percentuale ottiene l'approvazione normativa per la cura di malattie e per il miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Nel 2017, sono stati approvati un numero elevato di nuovi farmaci sviluppati da case farmaceutiche in tutto il mondo; la sola FDA in USA ha approvato 46 nuovi farmaci e ha superato il suo record di approvazioni generiche (1.027), facendo storia con la prima approvazione di un biosimilare, Mvasi (biosimilare di Avastin), per terapie antitumorali. Sebbene la quota di mercato USA nell'industria farmaceutica globale sia superiore al 45%, stanno guadagnando quote di mercato la Cina, il sud-est asiatico, l'Est europeo ed il Sud America. Il mercato cinese è ricco di farmaci preclinici e nei prossimi anni si osserverà una crescita globale grazie all'aumento di domanda per patologie croniche, antitumorali, antinfiammatori, anti-aging[6], antivirali per contrastare la diffusione di pandemie di crescente por-

[4] I farmaci antidiabetici sono il più grande sotto-segmento dell'industria farmaceutica globale, per un valore di oltre 85 miliardi di dollari nel 2017; secondo sono gli antivirali e il terzo gli antipertensivi. I farmaci per alcuni dei tumori meno diffusi - tiroide, pelle e carcinoma ovarico - sono i sotto-settori a più rapida crescita. Il più grande mercato farmaceutico a livello globale è per i farmaci muscolo-scheletrici. Sono trattamenti per malattie reumatoidi osteoartrite, osteoporosi, sindrome del tunnel carpale, tendinite, lacerazione della cuffia dei rotatori, distrofia muscolare, miastenia grave, lupus eritematoso e altri. I principali farmaci realizzati sono: Piroxicam Glaxo, Dolonex, Felden e Piroxicam Pfizer.

[5] Basta osservare lo sviluppo di nuovi approcci alla realizzazione di vaccino per il coronavirus, il numero di aziende impegnate e le alleanze internazionali che si sono sviluppate ed i capitali investiti nella ricerca.

[6] Sembra che vi siano quattro comunità in tutto il mondo, definite nel 2004 da Poulain et al. come "zone blu" (BZ). definite come un'area geografica piuttosto limitata e omogenea in cui la popolazione

tata e pericolosità. Le imprese del settore farmaceutico, presentano modelli di gestione e strategie di business diversificate con forme di collaborazione inter-organizzative, meno onerose dal punto di vista del coinvolgimento finanziario ed organizzativo e più efficaci nel consentire l'accesso a risorse distintive per acquisizione di nuove conoscenze. L'evoluzione delle forme di collaborazione segnala un graduale passaggio da modelli di business competitivo chiuso (FIPCO) a modelli fluidi per catturare le opportunità della open innovation offerte dai rapidi cambiamenti scientifici e tecnologici con la creazione di spazi "pre-competitivi" in cui poter svolgere le prime fasi della ricerca verso la scoperta di nuove molecole. Queste partecipazioni si sviluppano in alleanze strategiche sotto forma di nuove società (Equity Joint-Venture). Le forme più frequenti di collaborazione sono: l'acquisto di partecipazioni azionarie, accordi di natura contrattuale (tipo licensing, franchising etc.), partnership con istituti universitari o altri enti per sviluppare congiuntamente progetti di R&S, altre alleanze non formali per acquisizione di servizi vari[7]. Le strategie collaborative interaziendali sono accordi per esercitare attività finalizzate al perseguimento di uno o più obiettivi comuni. La modalità più frequente di collaborazione è la condivisione di risorse (finanziare, umane, organizzative etc.) e competenze, che sviluppate congiuntamente contribuiscono ad incrementare il valore delle attività svolte dalle imprese partecipanti. Nella collaborazione si ravvisano i seguenti elementi che costituiscono dei vantaggi competitivi: i) forme organizzative che evitano le conseguenze delle imperfezioni di mercato; ii) relazioni fra stakeholders normalizzate da contratti o accordi; iii) ripartizione del surplus fra i membri del gruppo cooperante. Di seguito si riporta la descrizione delle principali forme di collaborazione fra imprese.

7.4 Modelli cooperativi d'impresa

Fra le forme più diffuse di relazioni cooperative si citano le seguenti.

Partnership. È un insieme molto vario di accordi di collaborazione formali ed informali che la OCSE ha definito: modelli di cooperazione realizzati con contratti vincolanti o accordi informali su programmi reciprocamente concordati fra più partner. Gli accordi prevedono la definizione e la programmazione degli

condivide lo stesso stile di vita e lo stesso ambiente e la sua longevità è stata dimostrata eccezionalmente elevata (Poulain et al, 2013). Oltre che in Sardegna, le BZ sono ad Okinawa (Giappone), nella penisola di Nicoya (Costa Rica) e nell'isola di Ikaria (Grecia).

[7] In ambito farmaceutico una prima distinzione viene fatta fra imprese che producono: i) biofarmaci (big molecule drugs realizzati con biotecnologie e farmaci tradizionali (small molecule drugs) realizzati in modo convenzionale, venduti con marchio della casa produttrice protetti da brevetto; ii) imprese produttrici di farmaci generici, la cui composizione è simile ai farmaci tradizionali, per ammontare di principi attivi, per resistenza, dosaggio, somministrazione, efficacia e destinazione d'uso ma nella vendita non sono trainate dalla immagine del brand.

obiettivi e la condivisione di responsabilità, di risorse, la ripartizione dei rischi e benefits per un periodo di tempo determinato. Da diversi decenni le politiche aziendali delle imprese soprattutto farmaceutiche sono orientate a privilegiare la fornitura esterna di mezzi e servizi (in outsourcing), soprattutto nell'ottica di un contenimento dei costi e di una maggiore efficienza operativa delegando a imprese terze lo svolgimento di fasi o di tutta la pipeline dalla R&S alla commercializzazione. Fra le partnership più utili allo sviluppo innovativo delle imprese biotech si cita la CRO (*Contract Research Organization*).[8] Fanno parte delle KIBS (Knowledge Intensive Business Service) perché realizzano servizi ad elevato contenuto innovativo che includono: sviluppo dei prodotti, clinical trial management (dalla fase preclinica alla fase IV), monitoraggio clinico e medico, data management, statistica, ma possono anche estendersi alla farmacovigilanza, al medical writing e a supporti per le attività regolatorie. Nella collaborazione con aziende farmaceutiche, le aree terapeutiche più frequentemente sviluppate sono l'oncologia, il sistema nervoso centrale, le malattie infettive, i disturbi metabolici e le malattie cardiovascolari. Alcune CRO sono in grado di gestire quasi tutti gli aspetti di una sperimentazione clinica, dalla selezione del sito e dall'arruolamento del paziente alla raccolta dei dati e alla loro analisi, dalla pianificazione dello studio clinico alla sua attuazione e conclusione. Una CRO può essere una grande organizzazione internazionale o una piccola impresa i cui servizi sono destinati a nicchie di elevata specializzazione[9].

[8] La CRO è un'organizzazione di ricerca generalmente di tipo commerciale o accademica che viene assunta da uno sponsor generalmente con un accordo contrattuale per eseguire uno o più compiti legati ai trial che promuove (definizione ICH (Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano). Le attività fornite dalla CRO possono interessare le diverse fasi sperimentali lungo la catena di valore del farmaco (Fig. 1): dalla ricerca applicata alla fase pre-clinica, dallo studio clinico di fase I fino alla fase III, così come le complesse procedure regolatorie indispensabili per l'approvazione e l'immissione in commercio del farmaco, la vigilanza post-marketing (fase IV), la consulenza strategica e una vasta gamma di servizi su piattaforma digitale. Le principali CRO presenti nel panorama mondiale sono: Quintiles, Covance, Pharmaceutical Product Development (PPD), Parexel, Icon Clinical (ICON), Charles River Laboratories (CRL), MDS, Kendle, PRA International, InVentiv Health Clinical, che dominano il mercato globale, un mercato che in generale vede l'industria della CRO in costante crescita. Stime della GBI research) stimano un valore di circa 56 miliardi di dollari nel 2018, con tasso di crescita annuale CAGR del 12,8%.

[9] Il settore delle CRO sta emergendo per l'evidente contributo ai progressi della ricerca ed alla riduzione dei costi. Questo succede perché le aziende farmaceutiche e le aziende di "medical device", che si trovano ad affrontare una crescente pressione sui costi elevati dei loro prodotti, stanno cercando vie alternative per abbassare i costi senza perdere i profitti. La gestione delle sperimentazioni cliniche in outsourcing è quindi un modo per queste aziende di ridurre significativamente i costi generali. In Italia la natura dei requisiti minimi e molte delle attività proprie di una CRO sono regolamentate dal Decreto Ministeriale (DM) del 15 novembre 2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 11 del 14 gennaio 2012 in sostituzione del precedente DM 31 marzo 2008 che fu oggetto di critiche da parte di diversi operatori del settore. In genere il servizio più frequentemente delegato dal promotore di una sperimentazione ad una CRO è rappresentato dal monitoraggio dei centri clinici in conformità con quanto previsto dal DM 15 luglio 1997 Linee guida per la buona

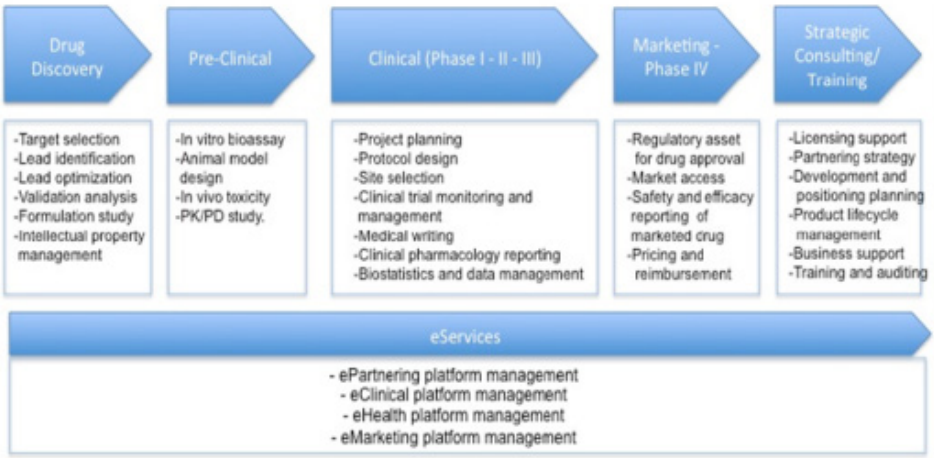


Figura 7.1. Catena del valore del farmaco e distribuzione delle attività per stadio gestibili dalla CRO

Un'altra partnership diffusa è la Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO): un modello organizzativo diffuso a livello internazionale con il quale le imprese titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali esternalizzano le attività produttive, di controllo e di sviluppo farmaceutico. Queste attività vengono quindi affidate ad aziende specializzate dotate di proprie officine e laboratori dedicati[10]. Infine si cita la CSO (Contract

pratica clinica. Le CRO adempiono a tale compito attraverso propri "monitor". Il percorso formativo dei "monitor", i quali possono avere con la CRO un rapporto di lavoro dipendente oppure di semplice consulenza, è regolamentato dal DM 15 novembre 2011. l'Associazione delle Organizzazioni di Ricerca Clinica stima che oltre il 50% delle CRO eseguano lavori di studi clinici in outsourcing per l'industria farmaceutica, il 27% per le industrie biotecnologiche e il resto per l'industria dei dispositivi medici, le fondazioni e i governi. Fra gli importanti gruppo di CRO a livello mondiale si citano: i) Covance, fornisce servizi non clinici, preclinici, clinici e commerciali di alta qualità a società farmaceutiche e biotecnologiche contribuendo a ridurre tempi e costi associati allo sviluppo di farmaci. Fatturato di circa 10,5 miliardi di dollari; ii) Iqvia, offre soluzioni a imprese impegnate nelle terapie cardiache supportando le strategie di R&S e commerciali; è il secondo player con fatturato sui 10 miliardi di dollari; iii) Syneos, offre soluzioni biofarmaceutiche complete tramite CRO e CCO (soluzioni commerciali) Syneos Health ha oltre 21.000 menti cliniche e commerciali che supportano i clienti in oltre 110 paesi. La società ha registrato ricavi per 2,672 miliardi di dollari, con un incremento di quasi il 65,96% rispetto all'anno precedente; Parexel offre una vasta gamma di competenze nella ricerca clinica, nella logistica clinica, nelle comunicazioni mediche, nella consulenza, nella commercializzazione e nei prodotti e servizi di tecnologia avanzata per l'industria farmaceutica, la biotecnologia e i dispositivi medici. La società opera con 85 sedi, ha circa 18.900 dipendenti in 52 paesi in tutto il mondo.

[10] Con un valore della produzione svolta dai CDMO pari a 1,7 miliardi di euro l'Italia mantiene la propria leadership in Europa, davanti a Germania (1,5) e Francia (1,4). Il valore della produzione sviluppato dalle imprese attive in Italia rappresenta il 23% del totale UE (pari complessivamente a 7,6 miliardi di euro). Fra il 2010 e il 2016 il fatturato delle imprese attive nel comparto è aumentato del 40%. Gli incrementi hanno infatti interessato sia i prodotti più "tradizionali" come i non iniettabili (+31%) sia, soprattutto, quelli a maggior contenuto di tecnologia innovativa come gli iniettabili e le

sales organization) che svolgono per conto di aziende farmaceutiche (o medical device, integratori…), un ampio spettro di servizi tra i quali l'attività di informazione scientifica e vendita del farmaco ad operatori sanitari, la promozione di un singolo prodotto, di una quota della visita realizzata dall'informatore, consegna campioni farmaceutici, acquisizione di consensi alla privacy, segmentazione, offerta servizi di formazione alla classe medica ed altri[11].

Spin off universitari. Consistono nella creazione da parte di organizzazioni ad elevata intensità di ricerca di una nuova iniziativa imprenditoriale il cui scopo è sfruttare il know how della casa madre per sviluppare nuove attività imprenditoriali in grado di sviluppare un potenziale economicamente interessante. Si tratta solitamente di iniziative che nascono per la valorizzazione dei risultati di ricerca prodotti nei centri di ricerca universitari e pubblici. Dal punto di vista legale l'Università può partecipare in qualità di partner dello "spin-off universitario", senza essere coinvolta direttamente in responsabilità gestionali disponendo solo di quote di partecipazione. Gli Atenei possono disporre di uffici specializzati che offrono una serie di servizi di consulenza ed assistenza per la creazione della nuova impresa: brevettazione e concessione in licenza, sviluppo del business, tutoraggio, attività di incubazione, supporto alla ricerca di capitali ed altre attività di servizio. Un caso interessante di spin off presso l'Università di Udine è il sistema messo a punto da VivaBioCell, l'azienda biotecnologica spin off dell'Università di Udine che opera nel settore dei farmaci cellulari per la medicina rigenerativa e per le immunoterapie. Un successo importante è stato raggiunto da questo spin off nel campo della medicina rigenerativa per il trattamento di pazienti affetti da osteoartrite degenerativa impiegando cellule staminali mesenchimali autologhe espanse con l'uso del NANT 001 system. La strategia di business è basata sullo sviluppo e commercializzazione di queste terapie innovative per il trattamento dell'artrite e per la rigenerazione di tessuti. Lo spin off VivaBioCell ha realizzato un consistente business cedendo l'innovativa invenzione "Gmp in a box" al colosso statunitense NantCell, azienda focalizzata sullo sviluppo molecolare di terapie cellulari innovative, fondata da Patrick Soon-Shiong.

produzioni biologiche e ad alta attività (+48%). Un mix di crescita che ha permesso di aumentare il valore aggiunto. L'interazione di filiera è un aspetto fondamentale per garantire ai CDMO la flessibilità necessaria per rispondere in tempi rapidi alle richieste di clienti ed aumentare il vantaggio competitivo. a catena di fornitura industriale genera 1,4 miliardi di euro di fatturato, per il 66% formato da input produttivi (soprattutto principi attivi, eccipienti, packaging primario e secondario), per il 10% da beni di investimento (macchinari) e per il 24% da servizi. Il valore complessivo della filiera ammonta quindi a 3,1 miliardi di euro.

[11] Esempio: la CSO Pharmitalia è in grado di operare applicando il meccanismo del risk sharing, metodica che prevede che una parte dei profitti vengano riconosciuti al raggiungimento di obiettivi condivisi con l'azienda committente. CSO Pharmitalia vanta collaborazioni con alcune delle più importanti multinazionali del farmaco, in aree terapeutiche che spaziano dall'oncologia alla nefrologia, dalla ginecologia alla pneumologia, dalla medicina interna a quella generale, alle farmacie.

Start up. La startup è una impresa nascente che attraversa diversi stadi di sviluppo (almeno 5) durante i quali si evolve dallo stadio di prototipo alla commercializzazione di prodotti o servizi innovativi ad alto valore tecnologico. Raggiunto lo stadio di maturità del prodotto, si propone per la quotazione in borsa attraverso un'operazione IPO. L'impresa dev'essere configurata per crescere in modo rapido con un modello di business scalabile e replicabile. Per scalabile si intende un business che può aumentare le sue dimensioni e quindi i suoi clienti e il suo volume d'affari, in modo anche esponenziale, senza impiego di risorse proporzionalmente crescenti creando un differenziale crescente fra aumento di ricavi e costi. Per replicabile si intende un modello che può essere riprodotto secondo realizzazioni modulari in diversi luoghi e per diversi periodi solo apportando piccole modifiche adattive alla struttura del progetto. Lo sviluppo di stadi della start up prevede diversi tipi di partecipazione:

1) partecipazione scientifica con imprese dedite all'innovazione;
2) partecipazione finanziaria con supporto di finaziatori quali business angel, venture capital;
3) partecipazione in strutture di supporto (enti di ricerca, incubatori, parchi scientifici e tecnologici);
4) partecipazioni in strutture di scambio informazioni ad alta efficienza: cluster, hub, rete e network.

Joint venture: è un'associazione temporanea d'impresa, la durata è in genere legata alla vita del progetto. A seconda dei legami si distinguono in non equity ed equity. Le JV non equity (non azionarie) funzionano con accordi contrattuali o societari. La joint-venture (JV) contrattuale, è basata su relazioni contrattuali che definiscono le modalità di partecipazione che i partner si impegnano a rispettarle all'interno di uno specifico progetto d'impresa. La equity JV di tipo societario si realizza con la costituzione di una nuova impresa, con una propria identità e personalità giuridica, nella quale confluiscono le competenze (organizzative, tecniche, gestionali etc.) e le risorse (finanziarie, immateriali, umane etc.) delle parent companies. In questo modo, le aziende che partecipano alla joint-venture (dette anche co-venture) possono sfruttare le risorse delle altre che vi hanno preso parte. Le equity JV si caratterizzano per la costituzione di una società il cui capitale sociale è costituito da azioni. in coerenza rispetto la teoria dei costi di transazione (TCA), la joint-venture, grazie soprattutto alla possibilità di controllare in maniera diretta il comportamento dell'impresa sussidiaria, consentirebbe una riduzione del rischio di opportunismo ed un miglioramento delle performance dell'impresa focale.

Capability-sharing: rappresenta una forma collaborativa basata sulla condivisione di esperienze simile ma meno vincolante della IV. In questo caso viene

posta enfasi sulle conoscenze, le tecnologie e le risorse condivise fra partner i quali si impegnano ad avviare un processo di innovazione rispetto, al semplice svolgimento di fasi operative in comune. Tale forma collaborativa è particolarmente diffusa nei settori science-based per lo svolgimento di alcuni task operativi del processo produttivo o innovativo, grazie alla possibilità di sfruttare il know-how e le risorse dei partner dell'accordo.

Franchising: è un rapporto di collaborazione duraturo che s'istaura tra l'affiliante (franchisor) ed un numero variabile di imprese affiliate (franchisee) che esercitano attività di produzione, distribuzione di prodotti o di erogazione di servizi, avvalendosi della struttura organizzativa, dei brevetti, del marchio e dell'assistenza tecnica e gestionale del franchisor. L'affiliato è tenuto a rispettare gli obblighi elencati nel contratto e viene altresì concesso all'affiliante di effettuare un'azione di controllo sul rispetto di tali condizioni. Nei settori science-based, il franchising consente agli affiliati (franchisee) di poter utilizzare le conoscenze e le tecnologie dell'affiliante, le quali risultano particolarmente costose da reperire autonomamente ovvero tramite processi di acquisizione. Dal canto suo, iI franchisor ha la possibilità di sviluppare un network per lo scambio di informazioni in grado di favorire la ricerca e lo sviluppo di nuove tecnologie, attraverso la collaborazione di imprese localizzate anche in paesi differenti.

Piattaforme biotech. Sono aggregati di tecnologie realizzate da più imprese per realizzare prodotti e servizi biotech a clienti diversificati. Società che già possiedono piattaforme cercano altre piattaforme da condividere per migliorare la loro capacità di penetrazione in settori che offrono prospettive di business come l'industria farmaceutica. Poiché la maggior parte delle principali compagnie farmaceutiche desidera una soluzione completa e riproducibile per il loro fabbisogno di nuovi target farmaceutici, la combinazione di più piattaforme facilita lo sviluppo della pipeline per creare valore in tempi più ridotti. La piattaforma biofarmaceutica integrata è in grado di fornire proteine guida (lead) fondandosi su un approccio integrato fra scoperta di geni, selezione delle possibili proteine, studio della loro configurazione spaziale, ed altro, combinando biologia, chimica combinatoria, bioinformatica. Verso la fine del 1996 la ChiroScience (Cambridge, UK) ha acquisito privatamente la Darwin (Seattle, WA) per combinare le sue conoscenze di chimica con la genomica. Nel 1997 Millennium (Cambridge, MA) ha acquisito ChemGenics (Cambridge, MA) per acquisire esperienza nei campi della biologia e della chimica fungina. Arris (S. San Francisco, CA) si è fusa con Sequana (La Jolla, CA) per integrare la genomica con la scoperta di farmaci funzionalità.

Fusioni ed acquisizioni, frequenti nel settore farmaceutico dove i GGF effettuano queste operazioni per proteggere i loro profitti, per rimanere competitivi

nelle aree terapeutiche chiave e realizzare economie di scala/scopo per fronteggiare le sfide e le opportunità della catena del valore[12]. Di seguito si riportano i cinque fattori principali che stimolano le imprese a svolgere queste operazioni: i) risposta strategica a shock riguardanti l'intero settore o l'azienda. Le aziende farmaceutiche in particolare si trovano a dover colmare lacune nelle pipeline, per mantenere lo stesso livello dimensionale e di crescita a fronte della scadenza dei brevetti dei principali prodotti; ii) raggiungimento di economie di scala e scopo. Le imprese impegnate nell'ampliamento delle attività di ricerca sono più produttive delle aziende focalizzate perché alcuni investimenti in metodi, impianti ed altro per ripartire i costi fissi su varie attività sperimentali, (Henderson e Cockburn, 1996); iii) accesso a nuove tecnologie. Spesso i GGF si alleano con le DBF per acquisire nuovi metodi sperimentali. È una risposta strategica a problematiche specifiche della compagnia come prodotti in portafoglio obsoleti o con prossime scadenze brevettuali; iv) espansione nei mercati esteri o l'ingresso in alcune fasi della catena di distribuzione. Facilita il lancio di nuovi prodotti su scala globale usando la struttura di vendita di altre aziende per velocizzare la diffusione e i ricavi derivanti da un nuovo prodotto; v) crescita del potere di mercato tramite alleanze. Con riferimento agli schemi di economia industriale, le alleanze possono consentire di attuare condotte oligopoliste tese a garantire un certo potere di controllo sulla determinazione dei prezzi di mercato. Le aziende farmaceutiche possono mitigare le asimmetrie informative e le problematiche legate ai problemi di agenzia, che impedirebbero alle aziende biofarmaceutiche di raccogliere fondi esterni a sufficienza. Talvolta queste operazioni sono precedute da accordi meno stringenti allo scopo di evitare possibili comportamenti opportunistici associati ad asimmetrie informative, specificità delle risorse non compatibili con la cooperazione, duplicazione di attività, management non disponibile alla cooperazione ed altro.

[12] Bms ha comunicato di volere acquisire Celgene per 74 miliardi di dollari e Eli Lilly ha comprato Loxo Oncology per otto miliardi di dollari. A febbraio Roche ha proposto 4,8 miliardi di dollari per Spark Therapeutics e a giugno sono arrivate altre due importanti operazioni. Pfizer per Array (11 miliardi di dollari) e Abbvie per Allergan (63 miliardi di dollari). La svizzera Novartis ha acquisito in Usa l'azienda biotecnologica americana The Medicines Company per 9,7 miliardi di dollari, Roche ha comprato la società biotecnologica americana Promedior per 390 milioni di dollari, a febbraio era stato il turno di Sparks Therapeutics che è diventata una controllata al 100% dal gruppo svizzero. Costo dell'operazione 4,3 miliardi di dollari. In USA altre importanti acquisizioni sono state portate avanti da Merck e Sobi. La prima ha investito circa un miliardo di dollari cash (1,05 miliardi per l'esattezza) per acquisire Peloton Therapeutics, biofarmaceutica statunitense specializzata in "small molecule" contro il cancro e altre patologie. La seconda ha finalizzato l'acquisizione dell'americana Dova Pharmaceuticals per un totale di 915 milioni di dollariIl valore totale del primo trimestre è stato di 92 miliardi contro gli 37 dello stesso periodo 2018. Ad aprile giugno parliamo invece di 81 miliardi contro 89 del 2018.

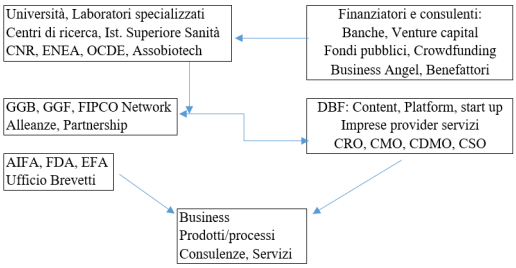


Figura 7.2. Network fra imprese per sviluppo del business biotech

Tabella 7.2. Descrizione delle tipologie di relazioni interaziendali più diffuse

Tipo di relazione interaziendale	*Modalità di governo*
Relazioni gerarchiche (Hierarchical relation)	Attraverso una operazione di fusione un'impresa acquisisce il pieno controllo su un'altra e ne dirige le attività
Joint venture (Partnership congiunta)	Un gruppo d'imprese si accorda temporaneamente per sviluppare un progetto che richiede complementarietà di risorse. La JV contrattuale è una partnership, la JV societaria richiede la costituzione di un'impresa
Investimenti azionari (Equity Investment)	Un'impresa acquista uno stock di azioni che può essere: di maggioranza: in questo caso acquisisce il controllo della società di minoranza: ha diritto alla ripartizione degli utili in base al numero di azioni
Cooperazione (Cooperatives)	Relazione cooperativa basata sui principi di equità, solidarietà e mutualità
Consorzi di R&S (R&D Consortia)	Accordi "interfirm" per R&S ed altre collaborazioni di norma realizzati in un regime di cambiamento rapido della tecnologia
Accordi strategici cooperativi (Strategic Coop Agreements)	Network contrattuale finalizzato al business basato su controllo strategico fra diverse parti con partner collaboranti su su decisioni strategiche e condivisione di responsabilità nella performance dei risultati
Cartelli (Cartel)	Forme di accordi collusivi finalizzati al controllo della produzione e prezzi (accordi per condotte oligopoliste) in specifici settori industriali
Franchising	Accordi commerciali fra due parti con i quali il franchisor concede al franchisee l'uso del brand in una specifica area, ma mantiene il controllo sulle strategie commerciali, di marketing e standardizzazione dei servizi
Concessione di licenze (Licencing)	Cessione del diritto d'uso da parte di un partner ad un altro partner della tecnologia brevettata dietro compenso concordato a quota fissa o royalty
Rete di subcontraenti (Subcontractor network)	Accordi fra imprese per fornitura di risorse e servizi o esecuzione di attività in nome della ditta appaltatrice
Gruppi collaborativi per la messa a punto di standard industriali	Comitati che suggeriscono ai membri di una organizzazione gli accordi per la fissazione di standard industriali

Attività di lobby (Action set lobbying)	Accordi a breve fra membri di una organizzazione per potenziare le strategie di lobbying ed influenzare azioni pubbliche
Relazioni di agenzia (P-A) (Market relations)	Transazioni di mercato governate da organizzazioni gerarchiche: organizzazioni ibride, IV, FIPCO ed altre forme organizzative governate da contratti

7.5 Descrizione sintetica dei principali gruppi farmaceutici mondiali

Di seguito viene riportata una sintesi (fonte: ProClinical) delle caratteristiche delle principali società farmaceutiche mondiali attive nel settore farmaceutico.

Pfizer. Con un fatturato 52,54 miliardi di dollari è la più grande azienda farmaceutica del mondo. Ha sede in Connecticut, ed opera nei settore ricerca, produzione e commercializzazione di farmaci. È quotata alla Borsa di New York e fa parte dell'indice Dow Jones dall'8 aprile 2004. Ha una forte vocazione alla ricerca, con un portafoglio variegato di circa 35 prodotti che abbraccia diverse aree terapeutiche, tra cui l'immunologia, l'oncologia, le neuroscienze e le malattie rare la produzione di vaccini. Nonostante la modesta crescita dei ricavi nel 2017, per la Pfizer è stato un anno di grande successo avendo ricevuto dieci approvazioni da parte della FDA e molti dei suoi prodotti più venduti hanno ancora molti anni di protezione brevettuale. Nel 2017 si è registrata una vivace crescita nelle vendite di alcuni dei prodotti chiave tra cui Ibrance (aumento del 60%), Eliquis e Xeljanz. Nel 2019 è stata costituita una società fra Pfizer per sviluppare il l business dei farmaci a brevetto scaduto di Pfizer con l'azienda farmaceutica Mylan. I margini di generici e biosimilari si stanno contraendo e solo le grandissime dimensioni e una presenza planetaria possono garantire quelle economie di scala che servono per fare profitto. Tuttavia la realizzazione per prima del vaccino anticovid assieme alla società tedesca Biontech ha permesso di realizzare forti plusvalenze sul mercato azionario [13]e di riacquistare una leadership mondiale Il business viene gestita da 3 centri globali a Pittsburgh, Pennsylvania; Shanghai, Cina, e Hyderabad e si prevede che la nuova società nel 2020 realizzi ricavi pro forma da 19 a 20 miliardi di dollari. La maggioranza

[13] Lunedì 16 novembre 2020 subito dopo lo storico annuncio di aver sviluppato un vaccino anti Covid altamente efficace insieme alla tedesca BionTech, l'amministratore delegato di Pfizer Albert Bourla ha venduto il 62% della sua partecipazione azionaria nella compagnia. Secondo quanto emerge dalle documentazioni della Securities and Exchange Commission (Sec), l'autorità statunitense che vigila sui mercati Bourla ha venduto oltre 132mila azioni al prezzo di 41,9 dollari ciascuna, vale a dire il valore più alto delle ultime 52 settimane che incorpora il balzo del 15% messo a segno dopo l'annuncio del nuovo farmaco. Il valore di realizzo è di circa 5 milioni di dollari. Pfizer ha adottato tecniche finanziarie molto aggressive tanto che un ex consulente aveva definito il gruppo "una strategia finanziaria sotto forma di impresa". La società ha confermato che la vendita di titoli da parte dell'amministratore delegato rientra nell'ambito di un piano che consente ai principali azionisti e dipendenti di società quotate in borsa di scambiare un numero predeterminato di azioni con tempistiche predefinite.

(57 per cento) della nuova società sarà di proprietà di Pfizer, il restante 43 per cento degli attuali azionisti di Mylan. Il network della società è rappresentato da oltre 35 collaborazioni con 50 partnership di prodotto.

Roche (Svizzera), fatturato 50 miliardi di euro al 2017 (57 miliardi di euro al 2019), con occupazione di 93.734 persone in tutto il mondo. La società farmaceutica svizzera è la seconda più grande azienda farmaceutica al mondo, ha sviluppato 50 farmaci e dispositivi innovativi con 34 partnership nelle aree oncologiche, immunologiche, delle malattie infettive e delle neuroscienze. La crescita annuale del settore farmaceutico è stata del 12,34% e le entrate dei primi 3 prodotti hanno contribuito per oltre il 40% al fatturato totale di Roche nel 2017 (20 miliardi di euro). I farmaci più venduti di Roche sono anche i primi tre farmaci antitumorali al mondo: Herceptin, Avastin e Rituxan. L'azienda è in attesa di sei autorizzazioni per nuovi farmaci tra cui Actemra per l'artrite reumatoide e la sclerosi sistemica e Tecentriq per vari tipi di cancro.

Sanofi (Francia), fatturato 36,66 miliardi di dollari. Compare fra le prime 3 aziende farmaceutiche al mondo. L'azienda ha registrato una crescita del fatturato del 4,2% nel settore farmaceutico che contribuisce per l'85,44% del fatturato totale dell'azienda.

Dei 50 farmaci sviluppati con 35 collaborazioni Il 25% di queste entrate proviene dai tre farmaci più venduti da Sanofi: Lantus un'iniezione di insulina per il diabete; Lovenox anticoagulante e Aubagio pillola giornaliera per il trattamento di una forma di sclerosi multipla.

Johnson e Johnson (USA), fatturato 36,3 miliardi di dollari. Fondata oltre 130 anni fa è fra le 10 migliori aziende del settore farmaceutico ed è diventata un nome di riferimento per i prodotti di largo consumo quali Aveeno, Neutrogena e Listerine. Nell'ultimo periodo l'azienda ha raggiunto una serie di traguardi tra cui l'acquisizione della società biofarmaceutica Actelion, che dovrebbe trasformare il suo portfolio relativamente all'area della ipertensione arteriosa polmonare. Il segmento farmaceutico ha registrato un aumento delle vendite dell'8,3%, di cui i principali fattori trainanti della crescita sono stati i farmaci bestseller quali Stelara, Darzalex, Imbruvica e Zytiga. Il suo network è costituito da 260 collaborazioni con partner esterni.

Merk&Co, fatturato 35,4 miliardi di dollari. La società farmaceutica americana Merck&Co è tra le prime 10 aziende farmaceutiche del mondo (2018). L'azienda ha sviluppato una ventina di farmaci, vaccini e prodotti biologici in molte aree tra cui quella cardiovascolare, oncologica, endocrinologica e delle malattie infettive. Come Novartis, la società ha visto solo una modesta crescita dei ricavi

dal 2016, ma le vendite sono state favorite dal continuo successo dei farmaci di punta di Merck: l'immunoterapia contro il cancro Keytruda, il vaccino HPV Gardasil e la pillola del diabete Januvia. Le vendite combinate di medicine per il diabete, Januvia e Janument, hanno fruttato alla società 1,52 miliardi di dollari, superando le stime.

Novartis, fatturato 33 miliardi di dollari. Al 2018 è una delle principali aziende farmaceutiche in Svizzera e tra le prime a livello mondiale. La società si concentra su una vasta gamma di malattie tra cui l'oncologia, l'immunologia/dermatologia, la neurologia e le malattie dell'apparato respiratorio. Nonostante abbia registrato una modesta crescita dei ricavi (1,35%) alla fine del 2017, le vendite farmaceutiche restano forti grazie a farmaci quali: l'oncologico Gleevec, Gilenya per il trattamento della sclerosi multipla ed il farmaco dermatologico Cosentyx che ha fatto registrare un significativo aumento dell'82% nelle vendite nel 2017. Nel networl compaiono 35 partner ed 8 prodotti sono stati realizzati in collaborazioni esterne.

AbbVie, fatturato 28,22 miliardi di dollari. Il biopharma americano orientato alla ricerca AbbVie è salito nella top 10 delle aziende farmaceutiche per il secondo anno consecutivo, con un aumento impressionante delle entrate del 10,39%. AbbVie ha recentemente annunciato che l'Upadacitinib, uno dei suoi farmaci più attesi nello sviluppo che sarà usato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa, è stato approvato dalla FDA per la designazione della terapia innovativa. Questo è solo uno dei tanti farmaci pipeline promettenti nel portfolio variegato di AbbVie, che copre più aree terapeutiche, tra cui dermatologia, oncologia, neurologia e gastroenterologia. Le entrate in crescita sono i farmaci più venduti di AbbVie: Humira, l'attuale farmaco più venduto al mondo e Imbruvica, uno dei principali farmaci antitumorali di oggi. Il network dell'azienda ha consentito di realizzare 110 prodotti in collaborazione.

Gilead, fatturato 25,65 miliardi di dollari. Gilead è una società biofarmaceutica basata sulla ricerca con sede in California che ha storicamente riscontrato un grande successo come leader nella ricerca sull'HIV/AIDS e nel trattamento delle infezioni da epatite C. Attualmente è impegnata nella ricerca di farmaci innovativi in molte altre aree terapeutiche tra cui oncologia, virologia, respiratoria e infiammazione. Gilead ha riferito che i farmaci più venduti del 2017 sono stati: Harvoni, usato per trattare l'epatite C, Truvada per curare e prevenire le infezioni da HIV e Epclusa, un altro farmaco di epatite C di successo. Nel 2017 la terapia CAR-T per il trattamento del linfoma non Hodgkin (e la seconda nel complesso) di Yalefa Yescarta di Gilead ha ottenuto l'approvazione regolamentare e si prevede che avrà molto successo nei prossimi anni. Attualmente

è impegnata nella ricerca di farmaci antivirali per combattere il Sars Covid19; un farmaco il Remdesvir in grado di bloccare la replicazione del virus Sars Cov 2 di cui era stata scoperta la struttura dell'antigene, la proteina Spike e della parte di quest'ultima chiamata Rbd, che si lega alla porta d'ingresso del virus nella cellula, il recettore Ace2. Con questo nuovo risultato adesso è nota anche la struttura dell'enzima che permette al nuovo coronavirus di duplicare il suo materiale genetico, l'Rna polimerasi NSP12 e di moltiplicarsi.[14]

Glaxo SmithKline, fatturato 24 miliardi di dollari. È una delle principali società farmaceutiche britanniche che vanta sempre una solida pipeline di farmaci innovativi. L'azienda è specializzata in un'ampia gamma di aree terapeutiche, ma ha particolare successo nei settori dell'HIV/AIDS, respiratorio e vaccini. La società ha registrato una crescita dei ricavi del 7% rispetto ai dati del 2016, con vendite potenziate dai farmaci anti-HIV più venduti quali Trivicay e Triumeq, l'inalatore Ellipta per l'asma e BPCO e Nucala, un altro trattamento per l'asma di successo. GSK ha visto tre approvazioni chiave nel 2017 che dovrebbero avere molto successo nei prossimi anni: Shingrix per cura di virus, l'inalatore Trelegy Ellipta per BPCO e Juluca, una pillola per l'HIV da somministrare una volta al giorno. Il network è costituito da 28 partner con cui sono stati sviluppati 50 prodotti.

Amgen, fatturato 22,85 miliardi di dollari. Amgen è una società biofarmaceutica americana con sede in California specializzata nello sviluppo di nuove terapie umane, con particolare attenzione alle malattie cardiovascolari, oncologia, salute delle ossa, neuroscienze, nefrologia e infiammazione. Per la prima volta Amgen rientra nella top 10 delle case farmaceutiche di ProClinical. Questo cambiamento è in parte dovuto al successo di vari prodotti tra cui: Repatha (aumento del 126%), BLINCYTO® (aumento del 52%) e Prolia® (aumento del 20%). All'inizio del 2018, Amgen è stata votata come una delle aziende più ammirate della rivista Fortune nell'industria farmaceutica.

7.6 Caso di studio 1: Partnership fra Novartis e MorphoSys

MorphoSys e Novartis hanno iniziato a collaborare a partire dal 2004, in modo informale che ha portato alla nascita e sviluppo di più programmi di anticorpi terapeutici. Il primo farmaco è stato depositato nel 2007 presso la FDA, per ottenere i permessi relativi a studi clinici, solo tre anni dopo l'inizio della partnership. Nel 2007, MorphoSys e Novartis hanno sostanzialmente ampliato la loro precedente relazione che si è trasformata in un'alleanza strategica fina-

[14] Le azioni di Gilead Science sono aumentate di quasi il 25%nel periodo fra marzo ed aprile 2020 per le anticipazioni sul Remdesivir ma successivamente il guadagno in borsa si è quasi annullato.

lizzata alla scoperta e sviluppo di prodotti biofarmaceutici. La collaborazione fa riferimento ad un periodo di dieci anni e si basa su pagamenti annuali (milestone payments) di oltre 600 milioni di dollari, da parte di Novartis per la copertura degli investimenti in R&S effettuati da MorphoSys, con l'eccezione dei costi sostenuti per le attività di ricerca iniziali e l'accesso alla tecnologia HuCAL. L'accordo prevede che i pagamenti possano superare, potenzialmente, un miliardo di dollari, al verificarsi di scoperte e sviluppi di successo, che portino all'approvazione di più prodotti biofarmaceutici. In aggiunta a questi pagamenti annuali MorphoSys ha il diritto a royalties o partecipazioni agli utili derivanti dalle vendite dei prodotti. Inoltre, MorphoSys ha la possibilità di partecipare ad alcune attività di sviluppo in vari programmi con una parte dei costi iniziali sostenuti da Novartis. Nel 2009, Novartis ha deciso di estendere la durata della partnership strategica con MorphoSys. Tale decisione si fonda sugli eccellenti risultati raggiunti da MorphoSys nello sviluppo della sua tecnologia proprietaria. La collaborazione durerà fino al 2017, con la possibilità di un prolungamento di altri due anni alle stesse condizioni finanziarie (bisognerebbe aggiornare l'informazione). Questa strategia ha portato allo sviluppo di otto composti, tra cui BHQ880 contro il cancro, VAY736 contro le malattie infiammatorie e BYM338 (Bimagrumab) contro le malattie muscoloscheletriche per i quali sono attualmente in corso di valutazione in studi clinici.In presenza di una block chain[15] l'efficienza del mercato può migliorare ed è già stata utilizzata in ambito biotech nella catena di offerta per rilevare le operazioni di tracciabilità e rintracciabilità dei farmaci. Nel contesto dell'outsourcing, le aziende biotech possono sviluppare una blockchain dedicata al monitoraggio e alla registrazione delle attività associate ai vari fornitori di servizi di cui abbisognano per fabbricare un prodotto. Un altro sviluppo tecnologico in grado d'influenzare la trasparenza del mercato biotech è la diffusione di Big Data[16] ovvero dataset di grandi dimensioni da un certo numero di piattaforme di ricerca che sono tipicamente più di 10 terabyte fino a raggiungere diversi petabyte (1 peta = 10^{15} bytes). Possibili applicazioni sono dirette agli studi sperimentali di genomica per sviluppare nuovi farmaci o sperimentarne la tolleranza, la connessione ai bio-dots (per ricerche cliniche con mezzi elettronici), ricerche su nanotecnologie, sperimentazioni biotech. Ovvero studi in grado di prevede-

[15] La blockchain è una tecnologia informatica per la gestione di tutte le transazioni relative a un determinato tipo di bene (che può essere anche il denaro) basata su un registro decentrato in cui è contenuta tutta la cronologia degli scambi avvenuti all'interno della rete. Una sorta di libro mastro condiviso da tutti. Ogni volta che avviene una nuova transazione, tutti i membri della comunità ne vengono informati e devono validare lo scambio stesso aggiornando il proprio registro. Per questo la blockchain è nota anche come Distributed Ledger Technology (Dlt), ossia letteralmente tecnologia di registro distribuito.

[16] Presso il Broad Institute of MIT e Harvard, il gruppo IT supporta più di 50 diversi strumenti di bioinformatica per lo studio dei dati biologici, alcuni dei quali vengono qualificano come Big Data.

re la resilienza di cellule neoplastiche, analizzandoli con la nuova tecnologia blockchain per leggere grandi volumi di dati eterogenei provenienti da nano componenti, mobile device, App e Internet of Things. Una serie di aziende di software sono sorte di recente per affrontare il problema della interpretazione della genomica (DNAnexus, Knome, NextBio). A NextBio, ad esempio, i tech whizz hanno fatto uso di framework per formulare molteplici obiettivi di calcolo di dati biologici. Nella sperimentazione di nuovi farmaci occorre esaminare preliminarmente milioni di composti prima di decidere quali lead testare in studi preclinici. Le aziende ed i ricercatori hanno impiegato diversi strumenti e software di simulazione e statistici per analizzare librerie virtuali di composti che occupano terabyte/ petabyte di memoria. Il vantaggio di queste tecnologie è che ricerche delle Big Pharma, che duravano anni ora si svolgono in pochi mesi. Partnership to Advance Clinical Electronic Research (PACeR) a New York mira a creare un sistema che possa consentire agli investigatori e agli sponsor di trarre beneficio dall'uso di cartelle cliniche elettroniche di pazienti per approfondire gli studi clinici. Pfizer e altri importanti case produttrici di farmaci hanno manifestato la volontà di pagare le informazioni che potrebbero essere ricavate da questi database sanitari elettronici ricavati da popolazioni di pazienti. Il gigante del software Oracle (ORCL) ha presentato una serie di applicazioni basate su cloud che supportano la condivisione di informazioni sui pazienti anonimi con collaboratori sanitari e partner di ricerca del settore farmaceutico. Sulla sperimentazione della sicurezza dei farmaci, gli scienziati di Novartis hanno applicato software creati con ll'Università della California-San Francisco per prevedere eventuali reazioni negative causate dall'assunzione di farmaci sperimentali prima ancora di iniziare le sperimentazioni cliniche. Alcune aziende di Big Pharma e biotech hanno adottato tecnologie di analisi e di data mining per analizzare diverse fonti di Big Data e fornire informazioni su quesiti medici e sperimentali. Cambridge Semantics (Boston) ha conquistato una supremazia su alcuni dei più grandi gruppi farmaceutici del mondo con una tecnologia web semantica, che consente di sviluppare business per gruppi di imprese tramite la raccolta automatica di dati chiave estratti da un'ampia varietà di fonti quali pubblicazioni scientifiche, siti web, database e conoscenze sviluppate all'interno e scambiate fra i membri del gruppo. A Cambridge (MA), la ditta Relay Technology Management ha recentemente rilasciato un prodotto software-as-a-service che utilizza la tecnologia di data mining e Tibco Software Spotfire per fornire informazioni ai dealer farmaceutici, utilizzando l'algoritmo "Relay" che valuta le risorse biotech come i composti. Le imprese che operano in ambito sanitario vedono il potenziale di questa applicazione nella value chain del settore, a partire dalle imprese operanti sul mercato per arrivare agli ospedali e ai pazienti, passando per la rete di distribuzione farmaceutica, gli intermediari assicurativi e le Università.

L'impresa biotech opera in un contesto produttivo aperto e interattivo con nuove forme di collaborazione in reti, cluster, network, parchi, incubatori joint ventures, consorzi, ed altre strutture agevolanti lo sviluppo dell'impresa biotech.

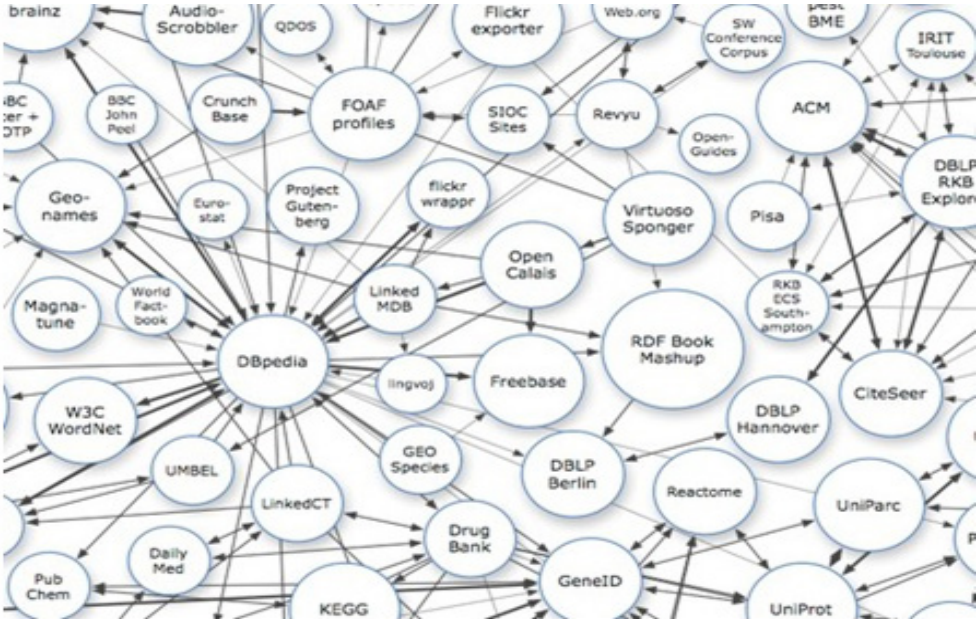


Figura 7.3. Esempio di procedura esplorativa di Dbase in rete

7.7 Modelli relazionali d'impresa

I rapporti cooperativi fra imprese in forma di alleanze strategiche, Joint ventures, partenariati, start up, spin off sono stati ampiamente studiate (Williamson, 1999, Gulati e Singh, 1998; Eisenhardt e Schoonhoven, 1996). La crescita cooperativa fra imprese indipendenti può essere considerata come uno dei più rilevanti fenomeni del nuovo sviluppo industriale. Diversi autori (Williamson, 1978; Menard, 1994) hanno studiato le forme di relazione fra imprese in base al contenuto degli accordi piuttosto che sui processi di integrazione attraverso cui si attua la condivisione delle risorse. Lo sviluppo ICT nel sistema produttivo biotech ha aumentato la capacità di generare innovazioni trasversali, non direttamente ed esclusivamente riconducibili ad un solo settore o ambito produttivo ed ha potenziato la produttività con la introduzione di software e strumenti automatici di analisi e di ricerca (robot, cobot, strumenti di misura, software di elaborazione dati, sensori) capaci di migliorare l'efficacia della ricerca. Gli economisti industriali hanno manifestato un interesse crescente per le forme ibride di governo dell'impresa la cui risorsa fondamen-

tale è la condivisione della conoscenza. Sulla base di queste considerazioni, è stato rivalutato negli ultimi anni il ruolo delle collaborazioni d'impresa sviluppate attraverso distretti (Becattini, 1987) e cluster (Porter, 1985) che sono strumenti cooperativi per la realizzazione di economie di localizzazione. In particolare, nel biotech l'attenzione si è incentrata sullo sviluppo dei cluster regionali dove la vicinanza geografica tra le imprese e organizzazioni di supporto, come gli incubatori e gli acceleratori, rafforzano la competitività delle imprese del settore aumentando sia la produttività che la loro capacità innovativa e competitiva. In un mercato sempre più globalizzato e in un settore a forte potenzialità di sviluppo, la capacità di creare dei sistemi locali d'impresa assume una rilevanza strategica per lo sviluppo locale. Uno degli aspetti più salienti delle economie della conoscenza è il contributo allo sviluppo di reti particolarmente efficaci se si evolvono in contesti di prossimità geografica. Sulla base di queste considerazioni, negli ultimi anni si è assistito a un crescente interesse verso le economie di localizzazione. In un mercato sempre più globalizzato e in un settore a forte potenzialità di sviluppo, la capacità di entrare a far parte di un sistema produttivo rafforza la capacità competitiva della impresa. La partecipazione ad un cluster dedicato al biotech contribuisce al consolidamento ed alla crescita del settore con ricadute significative a livello territoriale in termini occupazionali e di benessere sociale. Sulla base di queste considerazioni, negli ultimi anni si è assistito ad un aumento di interesse verso le economie di localizzazione. La vicinanza geografica tra le imprese e la presenza di organizzazioni di supporto, come gli incubatori, i parchi scientifici, i consorzi di ricerca hanno rafforzato la competitività delle imprese del settore aumentandone la produttività e la capacità innovativa. In un mercato sempre più globalizzato e in un settore a forte potenzialità di sviluppo, la capacità di fare sistema, assume un valore strategico nello sviluppo innovativo. L'attività innovativa è fortemente influenzata dai cambiamenti e dalle evoluzioni che avvengono nelle conoscenze scientifiche di base. Secondo Williamson (1991), l'eterogeneità degli insiemi di conoscenza integrati nel processo di produzione determinano le modalità di scambio con transazioni attuate attraverso il mercato se questi funziona in modo efficiente o trasferite all'interno di organizzazioni gerarchiche. Forme ibride intermedie sono giustificate dalla specificità degli asset immateriali. L'interazione avviene in un contesto regolamentato all'interno del quale le relazioni che legano gli agenti sono caratterizzate anche in base al flusso di conoscenza codificata o tacita. L'impresa biotech massimizza quindi il suo potenziale competitivo attraverso la manovra di sei possibili leve: collaborazioni in rete, scelta del sistema produttivo, strategia di business più pertinente alle condizioni di mercato, proposta di valore, catena del valore, struttura dei costi e dei ricavi determinanti i risultati di esercizio.

7.8 Reti e organizzazione d'impresa

L'importanza assunta dalle reti di innovazione evidenzia la specificità del modello di sviluppo biotech orientato a sfruttare il potenziale della innovazione attraverso le risorse complementari di diverse imprese. L'incompleta dotazione di risorse richieste per completare la filiera e il supporto dei mezzi di comunicazione, accelerano il processo di rete per: i) condividere conoscenze e competenze; ii) sviluppare maggiore potenzialità innovativa ripartendo i costi; iii) conquistare nuovi mercati o nuovi segmenti di clientela. Penrose (1959), nella teoria della crescita dell'impresa, evidenzia l'importanza delle "reti di business" che nel contesto del moderno biotech significa per le imprese operare in aree affini, condividere le conoscenze comuni e complementari che derivano dagli sviluppi della ricerca e dell'innovazione. La definizione più attuale di impresa biotech viene fornita dall'OCSE usando il concetto di "key enabling biotechnologies" ovvero piattaforme abilitanti ad elevato contenuto scientifico e tecnologico usate per applicazioni diversificate nell'ambito delle scienze della vita. Una ricaduta della diffusione di queste tecnologie è l'aumento delle interazioni fra attori portatori di conoscenze trasmissibili ed integrabili. Le relazioni formali che si stabiliscono possono migliorare il potere competitivo di ciascuna impresa attraverso la condivisione di conoscenze e tecnologie di produzione. Il concetto di rete interattiva d'impresa inizia ad affermarsi negli anni '70 con la diffusione di studi organizzativi che definiscono l'impresa non solo come istituzione fondata sugli assiomi della produzione, del profitto, della innovazione e del rischio, ma evidenziano altresì l'importanza delle relazioni interne (assetto manageriale) ed esterne (relazioni di outsourcing con altre imprese e istituzioni) come elementi strutturali utili allo scambio di informazioni e fondamentali alla innovazione. Secondo la definizione mediata dalla "network organization theory": la rete è un sistema riconosciuto di varie connessioni entro cui operano nodi ad alto livello di autoregolazione, funzionanti come hub nel coordinamento delle relazioni di scambio, in vista del raggiungimento di obiettivi comuni e risultati condivisi (Butera, 1990). Nei modelli di rete più avanzati si propone una vera e propria impresa-guida di rete, dove il principale svolgerà solo in parte attività produttive e prevalentemente si occuperà di compiti manageriali guidando le imprese in rete verso obiettivi comuni ed armonizzati col contesto in cui il sistema opera, privilegiando i rapporti a lungo termine, la produzione diversificata su più aree funzionali ed efficienti collaborazioni verticali sul modello della organizzazione gerarchica. Lo schema di rete proposta da Capaldo (2003), distingue due categorie quali le alleanze orizzontali e le alleanze verticali sviluppate in base ai seguenti determinanti: oggetto della collaborazione, risorse umane, livello di internazionalizzazione, reputazione e complementarità.

Le reti orizzontali sono forme di collaborazione con i concorrenti, vale a dire con imprese dello stesso tipo operanti nello stesso settore e con potenziali entranti (concorrenti potenziali). L'obiettivo finale è di sfruttare economie di scala per ottenere la massa critica di risorse necessarie per una posizione dominante. Le reti verticali si sviluppano nel sistema produttivo a più livelli. Questa organizzazione comporta vantaggi economici ed organizzativi con la realizzazione di sistemi di subfornitura a monte e a valle. Buona parte delle relazioni di fornitura e delle dinamiche distrettuali di divisione del lavoro all'interno di uno o più processi sono gestiti da questo tipo di organizzazione. Le reti trasversali includono le relazioni di collaborazione tra imprese che operano in settori differenti, svolgendo attività non riconducibili alla medesima filiera.

Le alleanze orizzontali sono le più descritte in letteratura ed hanno una maggiore diffusione a valle dei processi di globalizzazione. Riguardano per lo più aziende di grandi dimensioni, anche se iniziano a essere diffuse nelle medie o medio-piccole aziende e, soprattutto in mercati distanti, attivano accordi con concorrenti o fornitori di know-how in chiave non esclusiva.

Le funzioni principali sono:

1) accesso alla knowledge-base dei partner. Le aziende, in modo diretto o in forma associata (consortile o di rete), intraprendono processi di technology scouting in cui sono collegati in rete i principali centri di conoscenza sull'argomento a livello globale. L'inserimento dell'azienda in diverse piattaforme di open innovation risponde all'obiettivo fondamentale di accedere a un know-how sempre meno proprietario e sempre più fruibile da parte delle imprese;
2) trasferimento di conoscenza ossia effettivo assorbimento da parte di un'organizzazione leader detentrice del brevetto o della licenza. La ricerca di asset complementari è una delle motivazioni all'avvio di alleanze orizzontali. Anche in questo caso la logica è quella di acquisire o scambiare competenze che completano l'architettura di competenze distintive da parte dell'azienda;
3) coproduzione di conoscenza, in particolare condivisione dei costi per lo sviluppo di nuova conoscenza. La necessità di contenere l'aumento dei costi di R&S suggerisce l'attivazione di alleanze orizzontali fra competitor al fine di condividere i costi della ricerca di base, insostenibile, per poi competere sul mercato. Questo riguarda tutti i mercati in cui il prodotto viene considerato una commodity, ma lo sviluppo del know-how resta ancora molto costoso (biotecnologie, bio-informatica.

Le reti verticali riguardano le attività ed i sistemi di relazione e collaborazione fra imprese che cooperano a vari livelli sulla stessa catena (supply chain) o sullo stesso sistema di valore. Le attività svolte a monte della catena del valore riguardano la produzione e la logistica tramite cooperazione allo sviluppo di nuovi prodotti, nuove parti e processi che riguardano l'intera fase di produzio-

ne. L'obiettivo principale è quello di favorire la creazione di economie di scala, scopo, accumulo di esperienza e velocità di elaborazione, condivisione del rischio e, nei casi di maggior successo, un'accresciuta capacità di sviluppare innovazioni significative. Uno scambio intenso lungo la filiera è fondamentale ai fini di allineare processi e tempi di sviluppo del prodotto/servizio con le prestazioni desiderate dal cliente. Secondo questa prospettiva, confermata anche dagli studi più recenti del valore della filiera nei processi di innovazione, le relazioni verticali sono ormai giunte ad essere comunemente incluse tra le più importanti fonti di vantaggio competitivo, sia dal punto di vista della singola impresa che nell'intera filiera. Le attività svolte a valle della catena riguardano soprattutto lo sviluppo delle reti distributive. Anche in questo caso entrano in gioco fattori quali le economie di scala e scopo, soprattutto sull'acquisizione e sull'utilizzo più efficiente delle risorse, nonché una maggiore efficacia, fondata su reti distributive capillari e su una conoscenza approfondita del comportamento di acquisto da parte del cliente. Attraverso alcuni elementi di confronto, da un punto di vista strategico-organizzativo, emerge chiaramente come le alleanze verticali abbiano in sé presupposti ed elementi gerarchici che governano il flusso di relazioni e il processo di decisione.

7.8.1 Reti: descrizione di alcune associazioni

La distinzione fra reti ed associazioni temporanee d'impresa fra cui si menzionano: consorzi, joint ventures, distretti, start up, spin off dipende dai seguenti elementi: il fine perseguito, la durata della collaborazione, la condivisione di risorse, i modelli manageriali, le strategie di crescita e l'orientamento al mercato. Il consorzio è un'associazione fra soggetti sancita nel contratto. Due o più imprenditori istituiscono un'organizzazione comune per la disciplina o per lo svolgimento di determinate fasi delle rispettive imprese (art. 2602 c.c.). Le associazioni temporanee di imprese sono aggregazioni di imprese finalizzate a conseguire più rapidamente obiettivi comuni che si caratterizzano per il conferimento collettivo di un mandato con rappresentanza all'impresa capo-gruppo. Il contratto di rete è un accordo formalizzato che rappresenta un modello di business basato su obiettivi strategici, modalità concordate di raggiungimento e definizione del programma di rete. Le aggregazioni di imprese si formano attorno al progetto condiviso basato su una o più attività economiche, con scambio di know how, per accrescere la reciproca capacità innovativa attraverso sinergismi ed aumento di competitività sul mercato. Esse permettono il mantenimento dell'indipendenza e dell'identità delle singole imprese partecipanti alla rete, migliorandone la dimensione necessaria per competere sui mercati globali. Si tratta, pertanto, di uno strumento adatto alle numerose imprese italiane di dimensioni micro, piccole e medie dimensioni spesso incapaci di reggere la competizione nei processi

di innovazione ed internazionalizzazione con imprese più strutturate e meglio organizzate. L'orientamento al business delle imprese biotech ha modificato il concetto di profitto della impresa tradizionale a seguito dei mutamenti organizzativi imposti dall' entrata di manager e venture capitalist alla ricerca di nuove opportunità, le cui ampie risorse monetarie vengono investite se esistono possibilità di intervenire direttamente o indirettamente nella gestione. Genentech è il primo esempio di impresa biotech che coniuga l'innovazione scientifica con attività di business. Allargamento della quota di mercato con vendite su scala globale, realizzazione di utili da vendita di prodotti, incremento del valore azionario del capitale d'impresa, acquisizioni o partecipazioni in imprese con forti complementarità tecnologiche o concorrenti, assunzione di personale con elevati livelli formativi sono i caratteri distintivi di queste imprese. Secondo Ruffolo, responsabile della ricerca di Wyeth Pharmaceuticals, gli obiettivi aziendali che si prefigge questo gruppo sono rappresentati da tre numeri 12, 8 e 2. Il primo è il numero di composti che debbono entrare annualmente in fase di sviluppo, il secondo sono i nuovi farmaci sperimentali che entrano nella fase di studio clinico ogni anno e il terzo sono le domande annuali di farmaci presentate alla FDA in USA. Lo sviluppo della industria biotech a partire dagli anni '70 ha contribuito a realizzare circa 400 farmaci, in fase di sviluppo, mentre 100 hanno già raggiunto il mercato per la cura di svariate patologie. Il calo dei costi sul sequenziamento del DNA, (preparazione del campione, sequenziamento fisico, riassemblaggio), la realizzazione di software bio-informatici, in grado di esaminare una mole elevata di dati richiesti dallo sviluppo delle scienze omiche, integrati dagli sviluppi recenti del NGS (Next Generation Sequencing), gene editing, CRISP e la brevettazione dei prodotti hanno determinato un'importante riduzione dei tempi e dei costi di sperimentazione di farmaci biotech aprendo nuove prospettive di sviluppo. Strumenti della Plasmidic backbone, macchine per la PCR, incubatori, centrifughe, strumenti della NGS hanno fatto crollare il prezzo al punto che con investimenti limitati si può oggi allestire un laboratorio attrezzato per svolgere analisi sofisticate per diverse tipologie di clienti. Tuttavia alcune ricerche dimostrano un calo degli investimenti in ricerca da parte di molte imprese biotech che non possiedono le risorse dei grandi gruppi quali DuPont, AT&T, Merck, Pfizer o Monsanto e ciò significa che senza finanziamenti pubblici l'innovazione del settore biotech è destinata ad un declino consistente. La ricerca di opportunità di business obbliga queste imprese ad orientare le strategie verso una continua ricerca. Menarini Diagnostics è specializzata nel self testing per il glucosio e in analisi di laboratorio. La divisione terapeutica distribuisce ogni anno attraverso le sue filiali diagnostiche distribuite in Belgio, Paesi Bassi, Austria, Francia, Germania, Portogallo, Grecia, Regno Unito, Croazia, Slovenia, Svezia, Svizzera circa 500 milioni di sensori per autocontrollo e circa 10.000 apparecchi di laboratorio installati in Europa.

7.8.2 Il Gruppo Menarini

Nel 1978 Menarini contava 11 addetti alla R&S, oggi sono 915. Nel 2017 Menarini ha realizzato un fatturato di 3.6 miliardi di euro, annovera 17.000 dipendenti di cui 3.700 in Italia e 16 stabilimenti. Nel marzo 2018 la società ha annunciato la nuova governance dell'azienda che trasforma la conduzione da familiare a manageriale cooptando un manager esterno Eric Cornut con esperienze in Novartis. Fino all'aprile 2017 è stato responsabile della direzione generale dell'Epfia, la Federazione europea delle industrie farmaceutiche. ll gruppo Menarini si occupa dell'intero ciclo dalla fase di ideazione dei nuovi farmaci fino alla fase di registrazione. I programmi di ricerca sono sviluppati dai centri di Firenze, Pisa, Pomezia, Barcellona e Berlino e riguardano essenzialmente le patologie cardiovascolari, l'oncologia e l'area dolore-infiammazione-asma con lo studio di antagonisti recettoriali. Dal 1986 Menarini opera del campo delle biotecnologie in Italia presso la sede di Pomezia. ll gruppo Menarini possiede 15 stabilimenti produttivi: 2 centri a Firenze (Firenze-Sette Santi e Firenze-Scandicci), Pisa, Lomagna, Casaletto Lodigiano, L'Aquila, Badalona (Barcellona), Berlino, Dresda, Topkapi.

7.9 Reti d'impresa e sistemi locali di produzione

La crescente interazione fra aspetti scientifici e tecnologici ha determinato un incremento delle collaborazioni formali ed informali fra partner attraverso la costituzione di reti per utilizzare le complementarietà fra partner diversi al fine di aumentare la creazione di valore per il cliente finale e per migliorare la propria posizione competitiva nel settore o meglio meta-settore delle biotecnologie. Quest'ultimo è così caratterizzato: i) grandi conglomerati multinazionali in grado di operare a valle della catena, sui mercati più convenienti tramite filiali, con un paniere di prodotti in grado di soddisfare le esigenze più particolari dei loro clienti disponendo di un elevato potenziale di investimenti in R&S; ii) presenza di diverse tipologie d'impresa solitamente di piccole dimensioni collegate a centri di ricerca dette DBF specializzate nella fase a monte della catena ed altre imprese che forniscono servizi alle imprese lungo la catena; iii) strutture di supporto alla crescita quali parchi scientifici, incubatori, consorzi d'impresa ed altro che sostengono le start up nelle prime fasi di sviluppo (Basile, 2010). Queste entità sono tipiche di un settore che ha connotazioni nuove sia di tipo scientifico (science based) sia di tipo tecnologico (key enabling technologies) ed appare in rapida evoluzione. Questa premessa permette di comprendere meglio il ruolo economico delle reti come agevolatori dei processi di scambio e di sviluppo relazionale in condizioni imperfette di mercato per differenziali competitivi, per asimmetria informativa, difficoltà di decodificare le informazioni

disponibili, per diverso potere contrattuale, per specificità degli asset o esclusione da cluster specialistici. La rete è utilizzata da parte di imprese distinte che, pur operando in autonomia, collaborano fra loro per sviluppare alcune funzioni in grado di creare maggiore valore rispetto all'operare individualmente. Tale dinamica evolutiva ha dato progressivamente luogo alla nascita di network o reti che rappresentano costellazioni di imprese "insiemi giuridicamente autonomi che attraverso reciproci impegni di cooperazione realizzano processi coordinati, sfruttando la complementarietà tecnica ed economica delle rispettive gestioni per conseguire obiettivi economici congiunti, da cui ritrarre indirettamente vantaggi individuali" Questa definizione suggerisce alcune definizioni del concetto di rete:

1) la presenza di due o più "nodi" connessi a rete;
2) l'autonomia giuridica e gestionale dei soggetti coinvolti;
3) l'interdipendenza economica tra le imprese a rete;
4) l'utilizzo di accordi per regolare le relazioni di rete.

La esistenza di una rete è giustificata da: i) obiettivi sinergici della collaborazione, ii) creazione di opportunità di business, iii) potenziale di crescita offerto dalle collaborazioni, iv) complessità relazionale della rete. L'idea generatrice ovvero i percorsi di sviluppo della catena del valore, pongono le premesse per rapporti collaborativi efficaci e duraturi. Le opportunità di business vengono generate dai beni una volta individuata la traiettoria di sviluppo, la piattaforma tecnologica, i canali di mercato e le caratteristiche dei beni in funzione della customer satisfaction. Le imprese in rete possono perseguire i loro obiettivi di business attraverso un'azione coordinata e congiunta. Il potenziale di rete è in funzione della capacità di collaborare delle aziende partecipanti, che dipende dalla cultura aziendale, dalle risorse disponibili. Le relazioni di rete si evincono dalle tipologie dì accordi sottoscritti tra i soggetti coinvolti nel corso degli anni, i quali possono derivare anche da partnership pregresse fra alcuni dei membri del network.

Nel biotech "science-based", la rete è lo strumento che consente alle imprese di affrontare un processo di crescita sinergico le cui potenzialità sono superiori alla crescita individuale. Alcuni fenomeni, come la globalizzazione, la divisione e la specializzazione del lavoro, le crescenti economie di scala, i nuovi bisogni della domanda ed il rapido sviluppo delle tecnologie abilitanti hanno reso necessario individuare nuovi modi di organizzare la ricerca al fine di rispondere efficacemente alle opportunità ed ai cambiamenti dello scenario competitivo. Creare sistemi condivisi, mediante processi collaborativi multi-relazionali, che coinvolgano una pluralità di imprese, spesso localizzate in aree geografiche differenti, che possiedono specifiche competenze e risorse distintive da poter indirizzare verso la realizzazione di obiettivi condivisi. Un'altra dimensione che va tenuta distinta dai fattori inerziali è rappresentata dai costi di entrata nel

mercato. Come abbiamo visto precedentemente, le nuove imprese NBF nascono con risorse limitate e in molti casi gli imprenditori di queste imprese cercano di condividere risorse specifiche quali impianti-pilota, strumenti innovativi laboratori di R&S, procedure informatiche ed altro. Per le nuove imprese, e per le piccole imprese in genere, può quindi essere molto importante poter accedere a reti di input, servizi specializzati, relazioni professionali, strutture di co-working di cui le grandi imprese invece già dispongono. L'accesso ad un sistema territoriale dotato di reti di ricerca, incubatori, consorzi di ricerca, parchi e cluster, genericamente definite risorse esterne complementari e strategiche, può rappresentare per queste imprese un fattore competitivo in grado di migliorare le loro prestazioni ed il loro sviluppo. La vicinanza geografica a un sistema caratterizzato da mercati del lavoro efficienti, fornitori di input, clienti e strutture di supporto può favorire la nascita e la crescita di nuove imprese per l'effetto congiunto di diversi fattori quali: economie di agglomerazione geografica, riduzione di costi di transazione, abbassamento delle barriere all'entrata legate a effetti di reputazione e legittimazione. Gran parte dei vantaggi appena elencati si possono riassumere notando che la localizzazione in un distretto riduce l'incertezza tipica che circonda la nascita e la crescita di una nuova impresa. Questi vantaggi Iocali condizionano le scelte di localizzazione delle imprese. La consapevolezza di questi vantaggi spiega l'interesse crescente che emerge dalle ricerche e nelle politiche industriali per la dimensione geografica dell'imprenditorialità che progredisce in ambito di cluster biotech di piccole imprese, localizzati geograficamente e connesse istituzionalmente.

7.9.1 I Consorzi

La funzione dei consorzi biotech è di svolgere un'attività di networking con le principali istituzioni che operano in questo contesto. La collaborazione tra imprese consente di accedere alla disponibilità di nuove risorse e conoscenze complementari, senza che sia necessario effettuare lunghi e costosi percorsi di crescita autonoma ovvero operazioni finanziarie ad alto grado di incertezza e bassa reversibilità. Pertanto, l'opzione collaborativa si configura come una soluzione dal profilo di rischio medio-basso e ad alto potenziale di rendimento, grazie anche all'elevata flessibilità dell'operazione. Citiamo il caso del Consorzio Italbiotec, un ente pubblico/privato senza scopo di lucro, fondato nel 1998 per iniziativa di Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Università degli Studi di Palermo, Università della Calabria, Università degli Studi di Parma, Università degli Studi dell'Insubria, il Consiglio Nazionale delle Ricerche, l'Associazione Fondazione "Renato Dulbecco" e la Società Parco Tecnologico Padano S.r.l., a cui si uniscono più di 20 realtà accademiche e imprenditoriali in qualità di soci ordinari e affiliati. Lo scopo è di incentivare lo sviluppo delle

biotecnologie attraverso la collaborazione tra il mondo accademico e industriale, promuovendo e coordinando progetti di Ricerca, Formazione e Innovazione a livello nazionale ed internazionale. La missione del Consorzio Italbiotec è focalizzata nel campo della ricerca e della formazione di capitale umano nel settore delle biotecnologie, sfruttando strumenti di project management ed euro-progettazione, gestendo corsi di formazione interattivi, pianificando e implementando strumenti didattici innovativi. Gli obiettivi strategici e le principali attività del Consorzio Italbiotec sono:

1) allargare la base di partecipazione di Università, Industrie ed Enti di settore;
2) individuare e collaborare con realtà e soggetti con competenze complementari, operanti nel settore della Ricerca, Formazione e Innovazione;
3) svolgere attività di consulenza aziendale sulle opportunità di finanziamento;
4) svolgere attività di gestione e coordinamento di progetti di Ricerca, Sviluppo e Innovazione;
5) partecipare in prima persona a programmi di ricerca e formazione, in particolare nell'ambito dei Programmi Quadro della Comunità Europea;
6) promuovere la realizzazione di infrastrutture tecnico-scientifiche di rilevante interesse.

Le imprese, insediate in specifiche aree di regioni distrettuali sono sempre più connesse con imprese insediate in altri luoghi ed operano sia su scala locale che globale e riescono ad essere particolarmente efficienti quando si tratta di identificare mercati di nicchia e tradurre le esigenze latenti dei consumatori attraverso l'innovazione incrementale a partire, ad es., dall'utilizzo di nuovi materiali. L'innovazione come risultato della ricerca tecnologica nasce in luoghi elettivi di produzione dal sapere tacito accumulato nel tempo, difficilmente trasferibile fuori da questi contesti e viene incorporata in nuovi prodotti e nuove modalità di utilizzo dei prodotti già esistenti. Proprio in virtù della dinamica di crescita su mercati più ampi dei sistemi produttivi locali dai luoghi della loro origine (unbundling), le imprese si trovano a fronteggiare una concorrenza su scala internazionale. Ne deriva l'esigenza di ridefinire lo spazio delle relazioni tra imprese, fra agenti (ad es., gli ambiti della conoscenza codificata) e altri territori (ad es., nuovi mercati intermedi e finali). Il coordinato utilizzo di politiche e strumenti di intervento costituisce una risorsa necessaria ai nuclei di imprese (conto proprio e conto terzi) specializzati in particolari nicchie di beni che producono innovazioni proprio a partire dai processi produttivi nell'industria manifatturiera (di media tecnologia) e nei servizi avanzati. La combinazione sempre maggiore fra conoscenza scientifica applicata ai problemi tecnici della produzione può favorire i processi di transizione necessari alle imprese per affrontare i processi di innovazione su scala internazionale. Occorre in tal senso integrare sempre più efficacemente politiche per la ricerca a quelle della formazione continua e della formazione superiore, che vanta solide connessioni con

le imprese e i sistemi produttivi locali, ai quali fornisce da tempo manodopera specializzata. Infine occorre far riferimento a un sistema d'istruzione superiore a sostegno dei processi di innovazione avanzata della ICT e KET, integrando la ricerca con le imprese, nel quadro di un'azione più generale sul territorio di sostegno allo sviluppo di cluster in settori ritenuti strategici per lo sviluppo regionale. Al contempo, il raccordo con le politiche per l'apprendimento permanente, il rafforzamento delle competenze imprenditoriali (soprattutto con riferimento ai giovani), e la cooperazione tra università e imprese hanno assunto una centralità sempre crescente per la fluidità dei processi di ricerca industriale, creazione di nuovi prodotti, e sviluppo di nuove imprese.

7.10 Specializzazione e regionalizzazione dello sviluppo biotech: hub e cluster

Diversi studi dedicati all'innovazione, propongono la regione come unità territoriale da considerare per l'analisi del comportamento della impresa biotech (Malecki, 1985). Superato il mito della grande impresa del primo stadio di sviluppo capitalistico, capace di governare internamente i processi di innovazione, dall'attività di ricerca di base alla commercializzazione di nuovi prodotti sul mercato, è oggi ampiamente assodato, che i processi di innovazione si realizzino entro filiere ampie, articolate e complesse, in cui operano una pluralità di soggetti economici ed altri soggetti portatori di idee ed esperienze sviluppate in diversi settori, convergenti verso un'idea progettuale comune, con forti connotazioni territoriale. Questo approccio economico-geografico già sviluppato da Alfred Marshall (1955)[17], uno dei primi a sottolineare il ruolo sinergico delle relazioni fra imprese in un ambito geografico ristretto nella elaborazione della teoria dei distretti) sottolineando la specializzazione territoriale come conseguenza della condivisione di risorse e valori nelle attività industriali. Questa teoria ha identificato nelle economie esterne all'impresa ma interne al distretto (cluster nella definizione di Porter) i driver responsabili della accresciuta competitività dei sistemi produttivi locali. Secondo questa teoria, la pluralità degli attori presenti nel distretto, operando con strutture simili in un contesto concorrenziale, in stretta connessione conseguono a livello aggregato, peculiari vantaggi competitivi che individualmente non sarebbero in grado di conseguire[18]. L'aggregazione spaziale di numerose imprese, ciascuna di esse operante

[17] Marshall definisce il distretto una categoria socioeconomica in cui si stabiliscono relazioni fiduciarie tra imprese insediate in un territorio che facilitano la divisione e la specializzazione del lavoro tra imprese in modo da scomporre il processo produttivo in unità via via più elementari secondo la logica della work breakdown structure, (vedi hyper plan) per affidare a diverse imprese in concorrenza con altre omologhe, compiti operativi (task) inerenti a fasi della produzione che secondo una formula organizzativa ormai obsoleta erano svolte nell'ambito della stessa impresa.

[18] Obiettivi dei Cluster Tecnologici sono creare uno stretto legame tra sistema industriale, sistema della ricerca e Istituzioni nazionali e regionali, a supporto delle linee strategiche nazionali di ricer-

in condizioni di efficienza tecnica, in grado di sfruttare i vantaggi sinergici di forniture comuni di mezzi di produzione e risorse immateriali, migliora la loro efficienza individuale e contribuisce a migliorare il sistema produttivo complessivo. Il cluster individua quindi un network nel quale gruppi di imprese interagiscono tra loro, secondo rapporti di collaborazione e di competizione, in un contesto territoriale spesso molto circoscritto. Dai modelli enunciati nel distretto marshalliano, formati da una moltitudine di piccole imprese, si passa ai modelli "hub and spoke cluster" costituiti da poche imprese dominanti che rappresentano il centro del cluster circondate e direttamente collegate a numerose altre piccole organizzazioni. La maggior parte delle imprese del cluster sono fornitrici di materie prime, di servizi esterni, o specializzate nella ricerca o in una specifica fase del sistema produttivo. Questa configurazione è più appropriata a spiegare l'aggregazione delle imprese del biotech. Altre due configurazioni sono la configurazione a satellite "Satellite Platform Clustered Model" che rappresenta un gruppo di infrastrutture gestite da imprese private con impianti localizzati in una specifica regione geografica grazie ai benefici forniti dai servizi governativi o dai costi bassi per le forniture e per la forza lavoro. Il secondo modello è la "State Anchored/centered cluster", un cluster sviluppato con intervento di organizzazioni pubbliche, governative o no profit, che dominano la regione e governano le relazioni economiche tra i membri dei cluster. I vantaggi economici, che discendono da questa collaborazione sono i seguenti: si acquisiscono economie esterne di tre tipi: i) a livello tecnologico si ottiene la riduzione dei costi di produzione per la localizzazione in uno spazio ristretto di molte imprese tra loro sinergicamente connesse; ii) la riduzione dei costi di transazione per il migliorato governo delle relazioni fra imprese. In questo contesto le asimmetrie informative ed i giochi opportunistici vengono ridotti per la maggior trasparenza del mercato, per investimenti transaction-specific condivisi fra le imprese, per la frequenza delle transazioni; iii) la trasparenza delle dinamiche innovative di tipo incrementale per la circolazione rapida delle idee e della conoscenza a livello orizzontale e l'interazione verticale attiva tra gli attori. La concentrazione delle imprese in uno spazio geograficamente ridotto crea anche

ca, di sviluppo e di formazione del capitale umano. Attraverso una consultazione permanente con tutti gli attori, il MIUR ha la possibilità di essere supportato e stimolato nello sviluppo delle linee strategiche di ricerca e innovazione su cui basare gli indirizzi e gli investimenti dei prossimi anni. I Cluster sono creati per attivare le eccellenze italiane nella ricerca e nell'innovazione in un'ottica di specializzazione intelligente del sistema Paese per competere in Europa e nel mondo. Viste le limitate risorse disponibili sulle tematiche strategiche, in coerenza con quanto richiesto dal MIUR, i Cluster Tecnologici intendono contribuire a ottimizzare l'uso delle risorse e a ottenere risultati in grado d'incidere positivamente sullo sviluppo economico del Paese e sul benessere della collettività nel suo complesso. I Cluster diventano così strumenti di coordinamento delle aree tecnologiche strategiche per il sistema Paese e dei nodi di aggregazione di competenze, proposte e progettualità. Le scienze della vita annoverano 4900 imprese, un fatturato di 198 miliardi di euro che incide per il 10% sul PIL nazionale ed occupa circa 1,7 milioni di addetti.

un mercato del lavoro condiviso con competenze che vengono scambiate in quel contesto. La produzione nei distretti industriali viene portata avanti come processo incorporato in una struttura sociale che incoraggia le interazioni tra le persone (Brusco, 1990) e si traduce in una base di competenze "collettive", costituita dalle conoscenze specialistiche tra i lavoratori. L'adattamento del distretto industriale alla realtà industriale americana è stato proposto da Porter (1990, 1998) che definisce il cluster "un'agglomerato geograficamente circoscritto di imprese interconnesse, fornitrici di risorse specialistiche, servizi, appartenenti a settori collegati ed organizzazioni associate che collaborano sinergicamente per realizzare complessi processi produttivi". Il cluster deve la sua forza all'efficienza collettiva, ossia al vantaggio competitivo che deriva dalla presenza di economie esterne locali e di azioni congiunte. Un'altra teoria a supporto dell'aggregazione è nota come la "nuova geografia dell'economia", che evidenzia il ruolo delle economie esterne e sostiene che è più probabile che emergano a livello regionale rispetto al livello nazionale o globale (Krugman 1991, 1994). La "nuova geografia economica" afferma che le esternalità sviluppate in un'area geograficamente limitata creano rendimenti di produzione crescenti che sviluppano elevati tassi di crescita economica. Con riferimento alla Silicon Valley il fattore di successo che ha determinato il forte sviluppo dell'elettronica è imputabile al turnover relativamente alto dei dipendenti che ha portato alla diffusione delle conoscenze tra le imprese e questo, a sua volta, ha influenzato positivamente la competitività. Un fattore chiave del successo è attribuibile allo sviluppo di reti informali, che trascendono le barriere organizzative ed incoraggiano l'integrazione di conoscenze fra più ambiti disciplinari. Una spiegazione spesso utilizzata per le traiettorie dello sviluppo regionale e della competitività sono le ricadute della conoscenza localizzata. Questo concetto deriva dal presupposto che la conoscenza e le esternalità della specializzazione territoriale possono essere considerate alla stregua di una risorsa produttiva non rivale derivante dalla R&S sia privata che pubblica, che può essere diffusa in modo volontario o involontario alle imprese della regione. Gli spillover di conoscenza localizzati possono includere benefici localizzati derivanti da transazioni economiche, accordi di condivisione gratuita e scambi di informazioni meno efficaci in territori più vasti. I tipi di esternalità marshalliana conseguite con l'economia di localizzazione intra-industriale e di fertilizzazione interindustriale delle tecnologie giovano allo sviluppo di attività concentrate sul territorio. Le esternalità marshalliane possono essere classificate in pure ricadute della conoscenza, in legami sociali e fiduciari dove l'interazione favorisce le rendite da esternalità. Le economie di specializzazione derivano da una disponibilità di varietà localmente più abbondanti di input soprattutto immateriali e servizi e una disponibilità di lavoro qualificato. Lo spillover della conoscenza localizzata non spiega esaustivamente le trasmissioni di conoscenza vincolate al territorio geografico.

I recenti sviluppi nell'economia della conoscenza rivelano una più ampia varietà di modalità di trasmissione. Secondo Breschi e Lissoni (2001), le conoscenze determinano la specializzazione regionale secondo queste tre condizioni:

1) le conoscenze in ambito regionale vengono codificate, accumulate e trasmesse ad altri soggetti favorendo l'aggregazione di imprese per intensificare gli scambi di risorse immateriali e materiali;
2) la conoscenza scientifica è un bene pubblico, non escludibile e non rivale nello stadio iniziale di bene atto a svolgere principalmente la funzione di istruzione. Quando viene elaborata attraverso laboratori, tecnologie diventa tacita, brevettabile ed in grado;
3) la conoscenza è contestuale, difficile da codificare, più facilmente trasmessa a livello locale.

Lo spillover della conoscenza pura, dovrebbe applicarsi in particolare ai settori ad alta intensità di conoscenza e settori correlati come le biotecnologie. Per approfondire l'effetto spillover della conoscenza a livello locale, è necessario verificare se questo effetto non sia applicabile alle biotecnologie poiché la conoscenza generata nelle università e dai ricercatori individualmente è altamente contestuale ed esclusiva. La ricerca scientifica innovativa non è né facile da trasmettere non è escludibile per i non-esperti ed è codificata all'interno della comunità scientifica. Quindi, gli scienziati eccellenti tendono a sviluppare relazioni contrattuali o a sviluppare spin off/start up per monetizzare la loro esclusiva conoscenza scientifica. Un'altra critica solleva interrogativi circa l'assunzione che la conoscenza sia un bene pubblico locale mentre la conoscenza di un ricercatore è resa pubblica se sviluppata in ambito universitario ma è privata se sviluppata nell'ambito di un laboratorio di ricerca. Questo sottolinea l'importanza della mobilità del lavoro e del pool di ricercatori. La mobilità locale deve tuttavia diffondersi e svilupparsi invece di limitarsi a spostarsi da un'impresa all'altra. Un'altra critica riguarda il tempo di conversione della ricerca scientifica in tecnologia industriale che implica un periodo di maturazione e di sperimentazione. I legami indiretti tra scienza e imprese possono (spesso) significare che la conoscenza viene trasmessa ben oltre i limiti regionali prima che diventi utilizzabile in un processo innovativo. Infatti le attività scientifiche devono spesso essere utilizzate in combinazioni con conoscenze complementari e conoscenze specifiche dell'industria, che potrebbero non essere necessariamente disponibili presso soggetti riuniti nello stesso ambito geografico. Infine, il concetto di fertilizzazione della conoscenza localizzata non è del tutto coerente con il modo in cui le imprese e le università ad alta intensità di ricerca acquisiscono nuove conoscenze. Sebbene i partner commerciali locali possano essere importanti, le comunità scientifiche acquisiscono nuove conoscenze attraverso una varietà di meccanismi, come il reverse engineering, la scadenza di brevetti, le pubblicazioni specializzate, la partecipazione a meeting e confe-

renze, lo svolgimento di progetti. Il concetto di capacità di assorbimento è stato usato per argomentare che la capacità dell'azienda di assimilare la conoscenza esterna è legata alla dimensione della R&S interna (Cohen e Levinthal, 1990). In tal modo, gli effetti delle conoscenze esterne possono interessare solo poche aziende impegnate nella R&S.

7.11 Forme di cooperazione informale: poli

Come nel caso di reti interaziendali, la rete istituzionale include sia elementi formali di collegamento quali le camere di commercio, le associazioni, i consorzi di ricerca ed elementi informali vale a dire norme condivise, conoscenza comune e relazioni fiduciarie. Questi rapporti sono stimolati dalla rapidità della innovazione che emerge dallo scambio o dalla appropriazione di nuove conoscenze scientifiche che sono delle risorse idiosincratiche condivise fra università e impresa che vengono convertite rapidamente in processi tecnologici per mercati emergenti. Il concetto di settore, sebbene in questo caso debba essere usato con cautela dato che non presenta le caratteristiche di uniformità dei settori manifatturieri tradizionali, consente di allacciarsi tradizionali concetti economici di tecnologia, offerta, mercato e domanda, scambi e prezzi, profitto aziendale e benessere del consumatore e di evidenziare le condizioni che conducono alla alterazione delle condizioni concorrenziali verso strutture di controllo del mercato tipo oligopolio. Il mutamento concorrenziale è determinato dal rapido accesso alla informazione tramite le tecnologie dell'informazione (ICT), la disponibilità di fonti di finanziamento, le operazioni di fusione e acquisizione che creano vantaggi competitivi agli innovatori first mover con l'emergere di posizioni di leadership in grado di controllare la formazione dei prezzi attraverso l'esercizio del loro potere di mercato. Questi vantaggi hanno determinato la specializzazione territoriale in alcune aree degli Stati Uniti: Cambridge nel Massachusetts, San Francisco/San Jose, California. Diversi studi hanno dimostrato che le dinamiche industriali di questo settore, in particolare nella fabbricazione di biofarmaci, vengono favoriti fortemente tramite la presenza di alcuni cluster globalmente importanti caratterizzati da relazioni consolidate tra piccole imprese di ricerca e sviluppo, venture capitalist, grandi multinazionali e fornitori di servizi. Nel processo di globalizzazione, si è osservato che il "core business" dell'azienda di successo è mantenuta nel cluster che consente di crescere a livello locale mentre una larga parte delle relazioni che consentono lo sviluppo sia tecnologico che dell'area commerciale, si diffondono in luoghi anche lontani dove sorgono opportunità di ricerca e business. La combinazione fra R&S concentrata in alcune aree elettive e strategie globali di marketing e distribuzione nella rete globale suggeriscono che il sistema di innovazione nella biotecnologia sia diventato altamente regionalizzato ed al contempo globaliz-

zato. La tendenza delle attività di biotecnologia a concentrarsi significa che i cluster locali di attività biotecnologiche costituiscono un'importante unità di analisi economica.

7.12 Strutture di supporto alla crescita: cluster, parchi, bio-incubatori

I Parchi Scientifici e Tecnologici (PST), nascono negli anni '50 negli USA come driver di progresso scientifico finalizzato ad applicazioni industriali in un settore caratterizzato dalla produzione di beni con elevato contenuto immateriale "science based". Costituiti con accordi non equity, la cui forma giuridica è spesso una Srl, SpA o ScCR la loro mission è basata su diversi obiettivi: i) promuovere processi di generazione di nuove imprese science based anche con il supporto di incubatori per start up; ii) attirare risorse dedicate a questo sviluppo tramite collaborazioni finalizzate allo sviluppo biotech nell'ambito di collaborazioni pubblico-private. I Parchi, forniscono una vasta gamma di servizi di supporto alle imprese nascenti fra cui: servizi logistici, tecnici e finanziari necessari ad agevolare il trasferimento tecnologico dalle istituzioni di ricerca alle aziende e start up partecipanti al network bio-hi-tech. IL successo dei parchi è garantito dalla base territoriale non troppo estesa che garantisce uno stretto rapporto di collaborazione con le imprese già insediate; dalla prossimità geografica e dalla intensità di contatti con istituzioni scientifiche a carattere universitario, dalla cultura d'impresa di imprenditori, dalla presenza di reti d'impresa e dalla loro integrazione nel tessuto industriale locale. Altri elementi di supporto allo sviluppo sono le alleanze strategiche facilitate dalla integrazione fra reti, cluster e network, la presenza di istituzioni finanziarie per il trasferimento della innovazione nell'ambito delle scienze della vita e infine uffici legali per la protezione dei diritti di proprietà sulla innovazione. I Parchi Scientifici e Tecnologici hanno iniziato a diffondersi in Italia attorno gli anni '90 con l'obiettivo, di rappresentare un luogo elettivo definito "ecosistema dell'innovazione" per sviluppare e diffondere la cultura della conoscenza e della cooperazione per il trasferimento della innovazione della ricerca scientifica in attività d'impresa secondo un approccio spazio-relazionale di "outsourced innovation". In Italia, un numero rilevante di imprese biotech che sono state incubate e continuano ad operare all'interno di Parchi Scientifici e Tecnologici hanno potuto usufruire dei loro servizi a supporto della crescita. Queste imprese, spesso di micro o piccola dimensione, cercano forme di collaborazione con altre imprese per condividere piattaforme tecnologiche, competenze e professionalità esterne, necessarie a sostenerne lo sviluppo. Per la maggioranza si tratta di start up e spin off che si sono diffuse in alcune Regioni dove sono presenti anche Parchi Scientifici e Tecnologi in particolare nelle regioni Lombardia, Piemonte, Toscana, Veneto, Sardegna e Lazio; Friuli V.G. Il 35% di queste imprese sono infatti ospitate in un Parco o in un Incubatore di imprese.

L'Apsti (l'Associazione parchi scientifici e tecnologici) è il network nazionale che raggruppa quasi tutti i parchi ed ha la funzione di trasmettere le sinergie positive che facilitano lo sviluppo d'impresa. Al 2016 si annoveravano circa 30 parchi, dove sono presenti 600 aziende high tech insediate, di cui 150 incubate, 16 incubatori a supporto dello sviluppo iniziale, 170 centri di ricerca pubblici e privati, 2500 aziende utenti dei servizi, 16.000 occupati con elevato background scientifico e tecnologico. La Lombardia è la regione più fertile nella innovazione biotech; annovera cinque parchi suddivisi tra le province di Como, Bergamo, Pavia e Lodi. Col supporto di queste strutture è stato facilitato il percorso che inizia col reperimento di capitali e competenze per il sostegno all'innovazione, con avvio di esperienze biotech di "fertilizzazione incrociata" tra ricerca di base e applicata e produzione di beni e servizi complementari. Al loro interno sono presenti altre strutture fra cui incubatori, consorzi di ricerca ed infrastrutture necessarie ad avviare e sostenere il percorso di sviluppo di queste imprese necessitanti di una continua iniezione di novità scientifiche e tecnologiche. Nel 1986 nasce l'Assobiotech col proposito di diventare un punto di riferimento del settore; fra le sue attività, la pubblica annuale di un rapporto che fa il punto della situazione del settore biotech. Di seguito si fornisce la descrizione dei principali parchi italiani che hanno contribuito allo sviluppo biotech.

7.12.1 Descrizione del cluster Alisei

La strategia del cluster ALISEI, è espressa dai promotori di questo gruppo nel Piano di Sviluppo Strategico, è di offrire un contributo alla politica di sviluppo industriale e di indirizzo, di promozione della ricerca e dell'innovazione nel campo delle Scienze della Vita e della cura della salute umana. I vantaggi cooperativi che offre Alisei sono sinteticamente riportati:

- cooperazione tra imprese specializzate, Aziende Sanitarie Pubbliche, Università, Enti di Ricerca, Ospedali che, collaborando a stretto contatto, accrescono il potenziale innovativo e creano nuovi posti di lavoro;
- trasferimento delle conoscenze e delle tecnologie dai dipartimenti di ricerca ai diversi settori industriali sono facilitati al fine di sviluppare progetti innovativi;
- promozione e ricerca di opportunità di business e partnership nazionali e internazionali nel campo del trasferimento tecnologico e della cooperazione industriale e commerciale;
- sviluppo di progetti industriali e di commercializzazione principalmente su tematiche prioritarie dei membri del cluster;
- promuovere interazioni che creano valore aggiunto tra i soci del Cluster cercando sinergie di complementarità e promuovendo tutte le iniziative collettive rilevanti;

- creazione con tutti i partner regionali, nazionali e comunitari, di un ambiente adeguato per lo sviluppo di progetti innovativi, soprattutto nel settore Life Science;
- definizione di importanti collaborazioni e partnership con Centri di Ricerca, Cluster regionali, Istituzioni e Fondazioni di livello nazionale ed internazionale;
- possibilità di partecipazione a programmi europei nel quadro della Smart Specialisation Strategy che riguardano i nuovi programmi operativi comunitari 2015-2020.

La mission consiste nel determinare un innalzamento del livello tecnologico, della qualità, della dimensione e della competitività del sistema economico e produttivo nazionale, atto a creare valore economico sociale e aumentare la qualità della vita"[19]. La compagine sociale di ALISEI è molto ampia e variegata e consta di 3 associazioni imprenditoriali quali Asso-biomedica, Farmindustria e Federchimica-Asso-biotech, 4 enti nazionali di ricerca (CNR, ENEA, l'Istituto Italiano di Tecnologia e l'Istituto Superiore di Sanità) e di 12 enti espressi da altrettante amministrazioni regionali, sempre in risposta alla sua prospettiva di divenire protagonista e promotore delle varie opportunità di sviluppo per il settore della Salute. Pertanto si propone di sviluppare le seguenti tre aree tematiche d'interesse nazionale:

- approccio personalizzato e integrazione tra terapia e diagnosi, per imprimere uno sviluppo scientifico dei prodotti e servizi sanitari, maggiormente rivolta alle esigenze del singolo paziente;
- ageing e patologie croniche, che necessitano di approcci diagnostici e terapeutici preventivi, così da abbassare gli elevati costi che questo driver comporta;
- tecnologie convergenti, derivanti dell'accresciuta consapevolezza che un approccio multifocale e sistematico a un problema, porta sia alla soluzione dello stesso, sia a costituire il fulcro per lo sviluppo di prodotti innovativi.

7.12.2 Caso 1: Il Parco tecnologico padano

Il Parco Tecnologico Padano nasce a Lodi nel 2000, grazie a contributi della Regione Lombardia ed altri enti locali, seguendo l'esempio dei grandi cluster

[19] Il cluster Alisei, nato come società consortile nel 2012, su iniziativa del MIUR – Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca – che ha emesso un primo bando per lo sviluppo e il potenziamento dei Cluster Tecnologici Nazionali. Sono stati selezionati 8 Cluster Tecnologici permanenti e finanziati 30 progetti per un valore di circa 300 milioni di euro: Aerospazio, Agrifood, Chimica verde, Fabbrica intelligente, Mezzi e sistemi per la mobilità di superficie terrestre e marina, Scienze della Vita, Tecnologie per gli ambienti di vita, Tecnologie per le Smart Communities. ALISEI (Advanced Life Science in Italy) è il Cluster Tecnologico Nazionale Scienze della Vita, che promuove l'interazione tra il sistema della ricerca multidisciplinare, il tessuto industriale farmaceutico-biomedicale e le istituzioni pubbliche nel settore della salute, per dare un impulso concreto alla ricerca e all'innovazione nel nostro Paese.

europei. All'interno del polo tecnologico operano dipartimenti universitari, centri di ricerca privati, un acceleratore ed un incubatore di impresa. Gli enti del cluster operativi nel parco sono i seguenti: Istituto Zooprofilattico Sperimentale, Istituto "Lazzaro Spallanzani", Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) – IBBA e ITB, CRA – Vercelli, Facoltà di Agraria (sei dipartimenti) - Università Statale di Milano, Università Cattolica di Milano, I.S.U. – Istituto per i Servizi Universitari, Ospedale per i grandi animali, Centro Zootecnico Didattico Sperimentale. Assieme costituiscono un robusto pool di ricerca per scienze agrarie, mediche biologiche, nuovi materiali organici.

Ricerca: sono funzionanti quattro laboratori specializzati per un'elevata integrazione tecnologica: Bioinformatica, Genomica, Biochimica (in collaborazione con BiCT), Citofluorimetria (in collaborazione con Flowmetric EU).

Personale: presso il PTP operano circa 70 ricercatori impegnati sui temi della genomica e della diagnostica molecolare per la sicurezza alimentare e la tracciabilità, il miglioramento genetico, la resistenza alle patologie e la tutela della biodiversità, fino ai più recenti relativi alla salute e alla medicina personalizzata.

Servizi: il PTP, con i suoi laboratori specializzati, piattaforme tecnologiche di ultima generazione, supporta istituzioni e imprese con servizi che spaziano dalla tracciabilità alla sicurezza alimentare, dal miglioramento genetico alle agro-energie, dalla diagnostica molecolare (attraverso il marchio DNAControllato.it) alle frontiere avanzate della nutri-genomica e della medicina traslazionale. Il PTP dispone di un portafoglio clienti di oltre 100 imprese che comprendono PMI innovative e grandi aziende che operano in area lombarda.

7.12.3 Caso 2: Parco-Cluster biotech di Torino

Il Piemonte è all'avanguardia nel settore delle scienze della vita con una base industriale biotech in costante evoluzione (biotecnologia, farmaceutica, tecnologia medica ecc.), Composta in prevalenza da PMI e gruppi multinazionali come Merck-Serono, Bracco Imaging, Takeda, Diasorin Antibioticos e Sorin Cardio, comprende oltre 100 aziende e 3.000 addetti (media 30 addetti per impresa). Esiste una forte tradizione nel campo della biotecnologia che lo pone al secondo posto dietro la Lombardia per numero di aziende, ma primo in termini di start-up diffuse in tutti i settori di applicazione: verde (alimentare), grigio (processi industriali) e rosso (salute), questo ultimo predominante. Considerando che il settore delle scienze della vita è attivo in campo biomedico, il numero di aziende principalmente PMI - sale a 360 impiegando circa 7000 persone, mentre i ricercatori nei settori biotecnologico, farmaceutico e medico ammontano a circa 1.500 addetti occupati in gruppi di ricerca pubblici che ne contano 800 (Il 60% dei quali in biomedicina). È stato sviluppato un network molto efficace di cooperazione tra aziende, università, centri di ricerca e for-

mazione, parchi scientifici e tecnologici (CNR, Istituto di ricerca sul cancro di Candiolo e Parco della bioindustria, laboratori, incubatori e società di capitali di rischio (quali Eporgen Venture e Piemontech). il raggiungimento di importanti risultati in Piemonte è dovuto alla sinergia con le capacità nel settore ICT, nei settori dell'elettronica e delle nanotecnologie, che facilita lo sviluppo delle migliori competenze nell'area bioinformatica, analisi diagnostiche e pianificazione delle apparecchiature biomediche. Analizzando lo sviluppo del settore biotecnologico sul territorio di Torino, attore fondamentale risulta essere il Molecular Biotechnology Center (MBC) dell'Università, che accoglie un complesso di laboratori con strumentazione all'avanguardia a livello internazionale non solo volti alla formazione universitaria, ma anche allo sviluppo dei processi d'innovazione biotecnologica. Inoltre l'eterogeneità dei settori di ricerca e sviluppo ha reso necessaria la creazione di spazi di incubazione tematica specifica; è stato quindi introdotto con l'Università un incubatore "di idee", per la ricerca scientifica e brevettuale in campo biotecnologico, e dall'incubatore d'imprese 2i3t, per le tematiche chimiche-farmaceutiche e in parte biotecnologiche ed agroalimentari. Alla realtà dell'MBC e l'incubatore 2i3t dell'Università di Torino si affianca il Bioindustry Park del Canavese, polo di ricerca biotecnologica le cui strutture sono state finanziate per mezzo di fondi pubblici. È un Parco scientifico specializzato nelle scienze della vita operativo dal 1998 e sorge vicino ad Ivrea, in provincia di Torino. Bioindustry Park è stato concepito come strumento di rilancio economico del territorio, nel quadro delle politiche della Regione Piemonte e coerentemente con le politiche nazionali e dell'Unione Europea (Buchi et al).

7.12.4 Caso 3: L'hub biotech della regione Friuli Venezia Giulia

I cluster tecnologici nazionali (CTN) ai quali aderisce la regione FVG fanno parte della strategia nazionale per lo sviluppo avanzato fondato sulle nuove tecnologie 4.0 e sulle tecnologie abilitanti (KET) a cui appartengono le biotecnologie. Si configurano come aggregazioni fra imprese, università, istituzioni pubbliche o private di ricerca, enti ospedalieri, soggetti finanziatori attivi della innovazione. Questi soggetti articolati in diverse aggregazioni pubblico-private variamente organizzate in rete sono presenti in diverse aree del territorio e sono focalizzate su aree tematiche ed applicative, idonee a contribuire alla competitività internazionale e del sistema economico nazionale per creare un ambiente culturale favorevole allo sviluppo delle attuali tecnologie fondate sui paradigmi della intelligenza, inclusività e sostenibilità. La regione FVG partecipa a 3 cluster tecnologici nazionali: Trasporti Italia 2020 (con riferimento al territorio regionale, con particolar riguardo ai trasporti marittimi ed allo sviluppo di un sistema logistico intermodale adriatico), Alisei (scienze della vita)

e TAV (tecnologie per gli ambienti di vita). Le linee strategiche di sviluppo dei prossimi anni riguardano i seguenti settori di alta specializzazione e ad elevato impatto sociale ed ambientale:

- tecnologie per gli ambienti della vita. Il network regionale coinvolge oltre 40 soggetti tra imprese, Università, Enti di ricerca e Istituzioni pubblico-private no-profit, si propone di individuare soluzioni atte a migliorare la qualità della vita e a favorire l'inclusione, nonché un invecchiamento sano e attivo della popolazione;
- Rilancimpresa FVG prevede una serie di priorità di sviluppo e azioni guida che, a partire dal manifatturiero, hanno l'obiettivo di incidere sulla competitività del tessuto imprenditoriale;
- Rete di medicina traslazionale e Biovalley. Il distretto Tecnologico di Biomedicina Molecolare, con il coinvolgimento degli attori del territorio (imprese, università, PST, associazioni di categoria), ha ipotizzato e promosso lo sviluppo a livello regionale di due progetti finalizzati a valorizzare e rafforzare tessuto produttivo e sistema scientifico nel settore biomedicale. BioValley, finalizzato ad attrarre capitali privati per lo sviluppo di micro e piccole imprese del "biotech" in regione FVG.

Tecnologie chimiche, farmaceutiche e biotecnologie per lo sviluppo sostenibile del territorio: sul tema della smart and sustainable manufacturing for resource efficiency si prevedono di sviluppare tre linee strategiche interconnesse:

1) materie prime rinnovabili ed efficienti;
2) smart industry ovvero smart manufacturing, con nuovi processi e tecnologie nei settori agro-alimentare, chimica, cosmetici e farmaceutici e servizi per l'ambiente;
3) waste management, recovery and valorisation.

In Friuli-Venezia Giulia la ricerca biotech ha avuto uno sviluppo estremamente innovativo ed originale nelle aree biomedica e agro-alimentare. Il Bio HighTech raggruppa in regione oltre 150 aziende che operano nell'ambito della salute (SmartHealth) all'interno di tre settori Bio strettamente connessi tra loro: il Biomedicale (BioMed), il Biotecnologico (BioTech) e il Bioinformatico (BiolCT). Fra le imprese presenti si menzionano la Bracco Imaging, TBSGroup e Lima Corporate, unitamente a quelle di piccola e media dimensione, a fronte di mercati di riferimento a livello mondiale ampi per fatturato complessivo e potenzialmente in crescita. Nel biomedicale e nella diagnostica in vivo è inclusa la produzione innovativa di soluzioni tecnologiche per lo sviluppo di dispositivi medici, tra cui sistemi per la diagnostica per immagini, per lo sviluppo di nuovi prodotti per la bio-sensoristica avanzata e per la protesica. In quest'ultimo ambito gioca un ruolo rilevante anche la medicina rigenerativa, con la correlata realizzazione di biomateriali e bioreattori per i quali sono in corso ricerche di punta giunte allo sviluppo di prototipi pronti a raggiungere

il mercato. Le terapia innovative offrono miglioramenti sostanziali nel trattamento sanitario con le produzioni di farmaci biotecnologici o biofarmaci personalizzati (ad es. nei campi dell'oncologia, delle malattie neurodegenerative ed infiammatorie), lo sviluppo di piattaforme biotecnologiche avanzate per la produzione di farmaci indirizzati alla terapia delle malattie rare, la produzione di tecnologie per le terapie cellulari, terapie geniche, small molecules, nonché la produzione dei biomateriali e la realizzazione di servizi avanzati di supporto alle produzioni indicate. Interessante appare lo sviluppo della bioinformatica con l'integrazione delle soluzioni tecnologiche per l'informatica ospedaliera, l'informatica socio-sanitaria, l'informatica per le bio-immagini, l'informatica per il laboratorio di analisi e la banca del sangue, per arrivare a frontiere più d'avanguardia come la realizzazione di sistemi e soluzioni software innovative per la medicina personalizzata, integrate con i sistemi e soluzioni software delle strumentazioni biomediche e biotecnologiche (bioinformatica). La traiettoria comprende l'insieme di soluzioni tecnologiche sia indoor che outdoor destinate a rendere attivo, intelligente e cooperativo l'ambiente di vita della persona sia nella collettività che nell'individualità, efficace nel sostenere la vita indipendente, capace di fornire maggiore sicurezza, semplicità, benessere e soddisfazione nello svolgimento delle attività della vita quotidiana. Gli ambiti di applicazione sono prodotti e servizi di telemedicina, teleassistenza, domotica, nutraceutica, ausili, nonché altri prodotti e servizi per la prevenzione e il benessere dei cittadini. Di particolare rilevanza è la spesa in innovazione per addetto che a livello regionale è tra le maggiori dell'intero comparto industriale: 29.338 euro per prodotti farmaceutici (seconda solo alla spesa del settore cartario); 8.802 euro per i prodotti chimici e 2.212 per gomma e plastica (2012). Il network a supporto della ricerca e del trasferimento tecnologico è costituito da tre Istituti Universitari, tre centri internazionali, dieci centri nazionali, quattro hub tecnologici, 20 cluster, circa 40 imprese biotech connesse a diverse istituzioni private di ricerca.

La rete ricerca ad elevata specializzazione science based comprende tre nodi: Università di Udine, Trieste e la Scuola superiore Sissa.

Rete parchi per il trasferimento tecnologico e la incubazione di nuove imprese: i) AREA Science Park; ii) Consorzio Friuli Innovazione; iii) Polo Tecnologico di Pordenone; iv) Consorzio Innova di Amaro (UD). I Parchi Scientifici e Tecnologici hanno il compito di condurre, promuovere e coordinare le attività del mondo della ricerca e del mondo delle imprese. I Parchi contribuiscono al trasferimento di conoscenze e competenze innovative, all'uso sinergico delle risorse, alla valorizzazione del potenziale di ricerca e sviluppo regionale, al perseguimento di obiettivi di complementarità e di specializzazione, alla promozione di realtà imprenditoriali innovative, alla collaborazione internazionale. In Friuli-Venezia Giulia operano i seguenti parchi:

Parco 1 – AREA Science Park, è uno dei più importanti parchi scientifici e tecnologici multisettoriali italiani e uno tra i maggiori in Europa. AREA Science Park è gestito dal Consorzio per l'AREA di ricerca scientifica e tecnologica di Trieste che dal 2005 è Ente nazionale di ricerca di I livello del Ministero dell'Università e della Ricerca. La mission di AREA è: i) gestire e sviluppare il. parco scientifico e tecnologico regionale come sistema di innovazione territoriale con ricadute in ambito nazionale e internazionale; ii) incrementare la competitività e l'attrattività della regione attraverso il sostegno all'innovazione industriale, allo sviluppo d'impresa e agli investimenti in settori ad elevata intensità tecnologica, così come attraverso la diffusione di conoscenze e competenze distintive. La maggioranza dei Parchi è attiva nel supporto all'incubazione delle nuove imprese e nel supporto ai processi di ricerca e sviluppo e trasferimento Settori/Attività. I principali settori tecnologici delle imprese e dei centri di ricerca insediati nell'AREA sono: scienze della vita, fisica, materiali, nanotecnologie, elettronica, informatica e telecomunicazioni e ambiente ed energia. AREA favorisce le attività di R&S attraverso la creazione o l'attrazione nel parco scientifico e tecnologico di centri di eccellenza e di imprese tecnologicamente innovative; offre strutture e infrastrutture di elevato livello tecnico; rappresenta il riferimento regionale per le attività di valorizzazione dei risultati della ricerca, di diffusione dell'innovazione, di trasferimento tecnologico in campo nazionale e internazionale; promuove azioni di formazione avanzata e di mobilità della conoscenza; stimola, a livello nazionale e internazionale, alleanze e reti permanenti in materia di scienza, tecnologia e innovazione industriale; realizza processi di internazionalizzazione della ricerca e dell'industria, promuovendo gli investimenti nei settori hi-tech. La superficie occupata è di circa 94 mila Ha in cui operano 90 centri di R&S focalizzate su cinque specializzazioni: scienze della vita, informatica, elettronica, telecomunicazioni, fisica, nanotecnologie, energia e ambiente.

Parco 2 – il Consorzio Friuli Innovazione, nasce nel 1999 su iniziativa dell'Università di Udine, dell'Associazione degli Industriali della Provincia di Udine, del Centro Ricerche Fiat, di Agemont, dell'Unione degli Industriali di Pordenone e della Fondazione CRUP. In seguito, ha ottenuto il supporto di altri partner presenti nel territorio, che hanno condiviso e sviluppato una strategia e obiettivi comuni in materia di innovazione e trasferimento tecnologico. Nel 2004 viene affidata la gestione del Parco scientifico e tecnologico L. Danieli di Udine all'interno del quale è insediato l'incubatore Techno seed. Lo spazio ideale dove trasformare idee in progetti, ricerca in prodotti. La mission è dare forza alle risorse e alle vocazioni locali orientandole verso l'economia e la società della conoscenza; sviluppare strumenti essenziali per il territorio, laboratori scientifico-tecnologici di eccellenza, laboratori misti università-impresa e spin-off ad alto contenuto tecnologico, ascoltare esigenze e idee e realizzare progetti

concreti facilitando il dialogo tra ricerca e impresa. Settori/Attività Il Parco offre servizi personalizzati, funzionali alla messa a punto di strategie, processi, tecnologie e risorse umane, per supportare e sviluppare l'innovazione in ogni sua fase: dallo sviluppo di idee imprenditoriali, alla creazione di nuove imprese, dall'incubazione al mentoring, dalla ricerca di finanziamenti alla ricerca di partner, dal networking all'insediamento nel Parco Scientifico e Tecnologico Luigi Danieli di Udine. Esteso su una superficie di 80 mila m2 ospita circa 50 imprese mentre altre 57 sono sorte con il supporto dell'incubatore. l'Istituto di Genomica Applicata (IGA) è una delle realtà più avanzate nel sequenziamento del genoma. Da questi studi sono emerse nuove varietà di viti resistenti a fito-patologie e attacchi di insetti.

Parchi 3 e 4 – Polo Tecnologico di Pordenone e Consorzio Innova che gestisce il Parco scientifico e tecnologico di Amaro (UD) hanno il compito di svolgere attività di studio e di ricerca, promuove la cultura dell'innovazione all'interno del sistema imprenditoriale, territoriale e scolastico, sostiene la nascita e lo sviluppo di imprese ad alto contenuto tecnologico.

I Distretti Tecnologici sono strutture ad elevata specializzazione tecnologica. Fa parte del distretto il Consorzio per il centro di Biomedicina Molecolare (CBM) società consortile pubblico-privata, insediata presso l'AREA Science Park di Trieste. Possiede laboratori operativi nei principali poli scientifici della regione e nella sua rete collaborano enti scientifici, aziende, istituzioni di governo, agenzie di sviluppo e finanziarie, al fine di stimolare e accelerare quel processo che trasforma un'"idea scientifica" in tecnologia e impresa atta a realizzare i prodotti (farmaco, nuova terapia, nuovi sistemi diagnostici, servizi). La mission è svolgere ricerca e formazione avanzata nell'ambito delle biotecnologie applicate alla medicina con un focus strategico su bio-nanotecnologie, genomica, bioinformatica, proteomica e farmacogenomica, imaging molecolare e cellule staminali. I laboratori CBM, operativi all'AREA Science Park di Trieste e nei principali poli scientifici della regione, sono piattaforme tecnologiche attrezzate con strumentazione d'eccellenza, progettati per un uso comune e utilizzati in modo condiviso da enti, imprese e gruppi di ricerca interdisciplinari interni ed esterni al CBM. Coordina il Distretto Tecnologico di Biomedicina Molecolare del Friuli-Venezia Giulia ed ha sviluppato il BioHighTech, progetto strategico per lo sviluppo industriale integrato dei settori BioMed, BioTech e BioICT in un quadro di crescita sinergica e coerente con il Sistema Università, Ricerca, Formazione Socio-Sanitario, della Regione Friuli-Venezia Giulia. È socio del Cluster Nazionale Scienze della Vita ALISEI (Advanced Life Science in Italy), del cluster delle Tecnologie per gli ambienti di vita (SMILE) e del cluster nazionale per la crescita blu (BIG), con la partecipazione al cluster CEBR rappresenta il soggetto di riferimento e coordinamento dell'area tecnologica delle Scienze della Vita regionale in ambito nazionale che

europeo. Servizio di geno-tipizzazione italiano (e tra i pochissimi in Europa), riconosciuto da Telethon come servizio nazionale di riferimento". La dotazione consiste in tre piattaforme tecnologiche (ABI-Taqman, Illumina e Affymetrix), che permettono di effettuare numerosi studi inerenti l'analisi del DNA: dalla singola base a gruppi di basi, a intere regioni cromosomiche, numeri di campioni e/o di genotipi molto bassi, analisi del DNA molto complesse e individuazione di geni malattia, o di geni di suscettibilità per alcune patologie Nell'ambito del Memorandum of Understanding siglato nel 2016 tra la regione FVG e il Land della Baviera, CBM ha avviato un accordo di collaborazione con il cluster bavarese BioM di Monaco.

Mare Technology Cluster FVG

Nel 2009 è stato creato il Distretto DITENAVE con l'obiettivo di favorire e supportare la creazione di un unico network di competenze e di interessi del settore della ricerca e dell'industria. Il Distretto, nato come associazione senza scopo di lucro, nel 2012, dopo il conseguimento del riconoscimento da parte del MIUR, è divenuto una Società consortile a responsabilità limitata. Da luglio 2015 il Distretto si è rinnovato ed è diventato Mare Technology Cluster FVG International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB). Rafforza la capacità di ricerca dei suoi membri attraverso programmi di formazione e finanziamento e servizi di consulenza e rappresenta un approccio globale per promuovere la biotecnologia a livello internazionale. Il Centro è dedicato alla ricerca avanzata e alla formazione in biologia molecolare e biotecnologia.

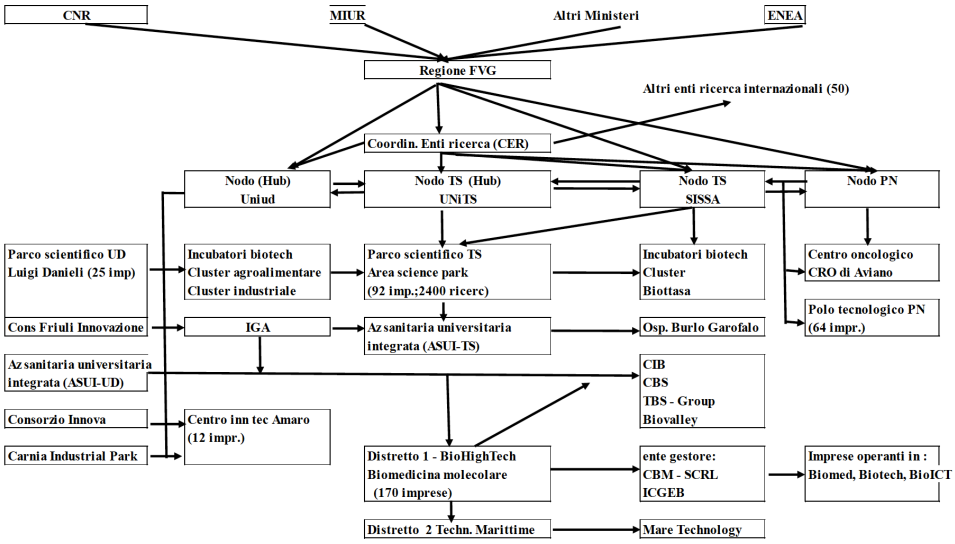


Figura 7.4. Schema dell'hub della regione Friuli Venezia Giulia

7.13 Vantaggi della localizzazione delle imprese "science based"

Le imprese biotech sono spesso localizzate vicino ad importanti università, centri di ricerca, ospedali, possono collaborare con società di supporto più grandi che interagiscono con le piccole e medie imprese. Inoltre, il settore delle biotecnologie utilizza generalmente ed estensivamente i servizi esterni nei test di R&S, nel finanziamento e nella commercializzazione, che tendono anche a trovarsi in aree contigue. Secondo Cooke, le bioscienze fanno ampio uso della conoscenza tacita, locale e scambi vis a vis informali o tramite reti informali. Le conoscenze biotech sono tuttavia specifiche ed esclusive e non risulta agevole il trasferimento di conoscenza informale attraverso legami sociali o reti d'imprese. Nelle prime fasi della creazione di cluster biotech, gli effetti di localizzazione sono dovuti al successo di ricercatori che hanno creato imprese vicino ai centri di ricerca di origine.

Si possono riassumere le condizioni caratterizzanti il cluster biotech:

1) esistenza di una struttura scientifica contigua per sviluppare conoscenze di base complementari;
2) una cultura imprenditoriale innovativa volta a scrutare nuovi orizzonti;
3) presenza di investitori audaci con elevata propensione al rischio;
4) un contesto istituzionale favorevole alla innovazione;
5) capacità delle imprese di creare il mix ottimale di conoscenze tecniche, organizzative e di mercato;
6) disponibilità di lavoro intellettualmente e scientificamente preparato;
7) disponibilità di servizi di supporto allo sviluppo di vario tipo.

Le alleanze costituite secondo varie modalità di accordi nell'ambito biotech generano un'impresa a proprietà diffusa e sono necessarie per condividere aspetti scientifici interdisciplinari da una parte per creare l'innovazione biotech da coniugare con risorse manageriali, e finanziarie per estendere efficacemente i confini della organizzazione di filiera allo stadio finale del mercato dove le strategie di marketing mix saranno in grado di valorizzare appieno la innovazione. Studi empirici sul tema evidenziano che, ad esempio, le imprese farmaceutiche possiedono "vantaggi informativi" rispetto ad altri operatori industriali o finanziari, che favoriscono l'analisi e la comprensione dei fondamenti tecnici e delle potenzialità economiche dell'innovazione prodotta dalle imprese di ricerca specializzate nelle biotecnologie. Importante la collaborazione fra piccola e grande impresa: prevalenza di piccole imprese che raggiungono l'efficienza (in termini di economie di scopo e scala) attraverso collaborazioni con grandi imprese che forniscono il supporto finanziario e stimolano la creazione di innovazione e opportunità di ricerca in un processo di reciproca fertilizzazione. Il network nel cluster è una forma non strutturata di allargamento della partecipazione ad enti, pubblici e privati, che operano all'interno di un dato

territorio e in un settore biotech, coinvolgendoli nelle attività di progettazione e sviluppo di nuove tecnologie, attività di finanziamento e lobbying che sono fondamentali per rimuovere gli ostacoli istituzionali alla valorizzazione della innovazione.

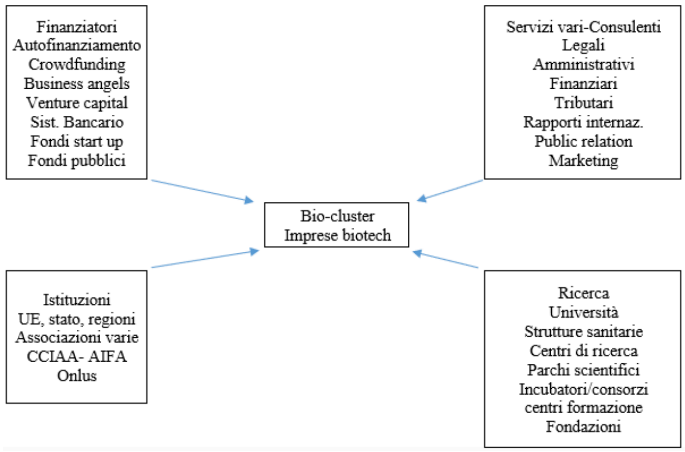


Figura 7.5. Soggetti interagenti nel bio-cluster del Friuli Venezia Giulia

L'insieme delle risorse di capitale e lavoro, siano esse materiali o immateriali contribuiscono a formare il patrimonio di risorse "idiosincratiche" cioè di esclusiva appartenenza alla impresa biotech, dedicate alla realizzazione di beni biotech: medico-farmaceutico, agro-alimentare, industriale. L'integrazione è la essenza della knowledge based production, essa facilita la trasmissione della conoscenza che tipicamente si svolge attraverso la interazione/integrazione fra:

1) grandi imprese multinazionali e loro filiali focalizzate sul biotech che si concentrano nelle fasi a valle del processo produttivo, a partire dallo sviluppo dei nuovi ritrovati sino all'approvazione ed alla commercializzazione;
2) imprese biotech di ricerca (pure biotech o dedicated biotechnology firms), che si specializzano nelle fasi a monte del processo generando nuovi ritrovati e quindi concentrandosi sulla ricerca vera e propria e, al più, sulle prime fasi dello sviluppo precompetitivo;
3) imprese biotech di servizio e supporto, che offrono sia alle grandi sia alle piccole gli strumenti, i metodi, le tecniche (come, ad esempio, tecnologie di screening, piattaforme tecnologiche o la gestione informatica dei dati) con le quali realizzare alcune attività del processo di Ricerca e Sviluppo;
4) centri di ricerca specializzati pubblici e privati;
5) i parchi scientifici e incubatori: imprese, quasi imprese, consorzi d'imprese, enti a partecipazione pubblica che fungono da provider di relazioni strategiche; networking e trasferimento tecnologico;

6) reti, network, cluster ed altre aggregazioni informali che collaborano fornendo servizi di supporto;
7) finanziamento da parte di vari attori; crowdfunding, business angels, banche, enti finanziari, venture capital, private equity.

7.14 Impresa biotech: innovazione e business

Compito della impresa biotech è di internalizzare costantemente le numerose innovazioni in un processo di rinnovamento continuo delle proprie conoscenze tradotte in tecnologie per realizzare prodotti/processi/servizi. Un elemento in grado di aumentare il vantaggio competitivo consiste nell'adattare il modello organizzativo in base alle necessità sperimentali focalizzate sulla commercializzazione dei prodotti. Il problema è che spesso esigenze scientifiche e commerciali non coincidono. Secondo Pisano i punti rilevanti di questa asimmetria sono : i) lo sviluppo e l'applicazione della tecnologia richiedono l'integrazione che contrastano con il business della biotecnologia spesso guidato dalla specializzazione e dalla frammentazione; ii) l'incertezza e la novità della scienza richiedono una rapida diffusione di informazioni di elevata affidabilità mentre le strategie aziendali delle imprese biotecnologiche per avere vantaggi competitivi ostacolano il flusso di informazioni; iii) la scienza richiede un apprendimento cumulativo a lungo termine, mentre le imprese biotech sottoposte alla pressione del mercato e dei finanziatori, debbono rispondere creando prodotti di valore in tempi ragionevolmente brevi. Le cause di queste asimmetrie sono da riscontrare nelle condizioni esogene, istituzionali, nelle politiche del governo, nel funzionamento dei mercati finanziari, nei fallimenti dei mercati e nella forte concorrenza. La principale fonte dell'innovazione è l'attività di ricerca interna, supportata da intensi rapporti di collaborazione esterni con enti di ricerca, università, consorzi, incubatori, acceleratori ed altre strutture sorte in questi anni a supporto dello sviluppo biotech. Queste interazioni generano opportunità biotecnologiche se i soggetti che io nel settore sono in grado di appropriarsi dei risultati della ricerca sotto forma di brevetti, segretezza, rapidità dei tempi di assimilazione. La complessità e la molteplicità dei campi di ricerca determinano barriere d'entrata e limita il numero di partecipanti alla innovazione. Nuove imprese anche di piccole dimensioni possono entrare nell'industria ed occupare nicchie complementari ad altri stadi produttivi. Shumpeter (1942) afferma che l'innovazione è un processo di distruzione creativa del passato che rompe schemi di produzione ed equilibri consolidati. Questi prodotti obsoleti vengono rimpiazzati da nuovi prodotti o servizi, tramite l'introduzione a livello industriale di metodiche in grado di realizzare condizioni di maggiore efficienza produttiva e di migliore attrattività commerciale. La necessaria sinergia fra produzione e mercato è sostenuta da Teece il quale afferma che l'innovazione

non avrà successo se non sarà sostenuta da un altrettanto valida strategia di mercato in grado di valorizzare l'innovazione. Quando la complementarità delle risorse risulta essere fondamentale nel creare valore per il mercato, gli scienziati in genere adottano scelte imprenditoriali incentrate sulla cooperazione tra soggetti indipendenti ma complementari, ognuno specializzato nel controllo di una fase specifica del processo di creazione, sviluppo e gestione del valore. A differenza delle prime esperienze di imprese biotech nella maggioranza dei casi i ricercatori che hanno avviato start up di successo oggi preferiscono optare per la cessione del loro know how alle grandi imprese le quali, dotate di adeguate risorse manageriali, finanziarie ed esperte nella commercializzazione, sono in grado di sviluppare la fase di downstream della catena verso il mercato. A metà degli anni '80 si è assistito alla comparsa di una nuova tipologia di player rappresentata da biotech startup supportate da venture capital, orientate allo sfruttamento delle molteplici opportunità derivanti dalla biologia molecolare e dall'ingegneria genetica. All'inizio del terzo millennio le biotech scambiate nei mercati regolamentati su scala mondiale sono state più di 600. Tuttavia, la maggiore complessità di realizzare prodotti di successo rispetto ai prodotti farmaceutici tradizionali ha comportato una carenza globale di capacità produttiva, incrementando drasticamente i prezzi e limitando le applicazioni biotech a volumi di nicchia di elevato interesse commerciale. In generale le imprese biotech sono rappresentate da: 1) grandi gruppi multinazionali che concentrano i loro sforzi sulle attività di R&S per ottenere la registrazione di un numero maggiore di principi attivi, orientando l'attività su farmaci brevettati con un bacino d'utenza il più ampio possibile. Fino alla scadenza del brevetto operano in condizioni protette imponendo prezzi che consentono di coprire i costi diretti di produzione del farmaco ed i costi dei fallimenti delle pipeline non giunte a termine. La loro dimensione favorisce lo sviluppo di rapporti con istituti di ricerca pubblici, università e strutture sanitarie. Le attività di marketing sono rivolte a mantenere la posizione dominante sul mercato con la forza del marchio ed a prolungare il ciclo di vita del prodotto anche dopo la scadenza del brevetto (es. Bayer con Aspirina). La dimensione internazionale permette di raggiungere elevati volumi di business e di ridurre le oscillazioni della domanda dovute alle politiche governative nei paesi soprattutto in PVS che non sempre rispettano la esclusività del brevetto; 2) le piccole e medie imprese DBF che si occupano dello sviluppo della ricerca, della produzione e in pochi casi della commercializzazione di specialità destinate a nicchie di mercato oppure non coperte da brevetto, spesso operano su ristrette aree di mercato per lo più nazionali.
In genere svolgono il ruolo di soggetti complementari di un gruppo più grande operante su scala internazionale svolgendo attività di R&S. Questi due modelli "tradizionali" di imprese biotech appena illustrati evidenziano le due più importanti forme organizzative della gerarchia (produzione in-house). È possibile,

tuttavia, operare un ulteriore distinguo all'interno di queste due categorie, in funzione delle variabili tecnologiche e di mercato.

Così, si possono individuare innanzitutto modelli "sperimentali" laddove la tecnologia rappresenta la principale variabile competitiva e vi è una forte dipendenza sia dalla R&S interna sia dalla ricerca esterna, in particolar modo quella derivante da investimenti pubblici. La ricerca di 'biotech blockbuster' da oltre un miliardo di dollari di fatturato, richiede investimenti e prove cliniche lunghe, continue e costose che solo i GGF possono affrontare. Nello scenario competitivo globale i player di spicco sono prevalentemente rappresentati dai GGF americani e fra questi Amgen detiene la leadership. Emblematico il caso della Genentech, (fatturato di 17 miliardi di dollari e circa 17500 addetti leader nella ricerca oncologica specializzata nei settori dell'immunologia, della crescita e della riparazione tissutale e nelle neuroscienze). È diventata un must di riferimento per iniziative imprenditoriali, promosse da ricercatori di strutture pubbliche e private, rientranti nella categoria dei cosiddetti spin-off, accademici e aziendali[20]. Queste operazioni si pongono l'obiettivo di condividere sinergie scientifiche e risorse manageriali, strutturali e finanziarie per accrescere la loro penetrazione in settori dove la concorrenza viene battuta attraverso le strategie suggerite dai modelli di "industrial organization" con concentrazione delle risorse ed economie di scala che accrescono il potere di controllo del mercato dell'impresa. Porter (1985), propone il modello della catena del valore[21] come modello di organizzazione di un insieme di flussi fisici, informativi ed economico-finanziari generati da nove attività di cui 5 primarie e 4 di supporto svolte nei vari stadi della catena. Ogni attività genera un mix di flussi per l'acquisizione di risorse fisiche e immateriali, risorse umane, tecnologie e capitali finanziari che possono essere utilizzate per un solo stadio, ad esempio, l'acquisizione di ceppi batterici o l'uso di una piattaforma genomica o interessare l'intera catena come la strategia di commercializzazione del prodotto. Porter sostiene che la fonte del vantaggio competitivo stia nella ottimizzazione del coordinamento tra i vari reparti della catena del valore dell'azienda collegati ad altre aziende con cui sono state stabiliti rapporti di collaborazione. Ad esempio la ditta che produce batteri deve conoscere il funzionamento degli impianti di estrazione del metabolita mentre la calibrazione dello strumento permetterà di valutare con accuratezza il rendimento produttivo e le metodiche di valutazione della qualità consentiranno di parametrare la qualità ai desideri ed esigenze del cliente. ll modello di Kline e Rosenberg (1986), tenta di rappresentare la complessità del processo di innovazione incorporando nella catena del valore, i numerosi anelli di feedback del processo di innovazione a par-

[20] La Roche ha lanciato un'OPA per acquisirne il controllo offrendo 89 dollari per azione per un totale di 44 miliardi di dollari.

[21] La catena del valore oggi si è evoluto nella block chain in grado di rilevare tutte le transazioni fra partner.

tire dall'approvvigionamento di mezzi e materiali fino alla produzione ed allo stadio terminale del mercato. Il modello suggerisce che, oltre alla creazione di nuove idee e progetti che scaturiscono dalla ricerca e convertiti in tecnologie disponibili sul mercato, l'innovazione dipende dai molti feedback fra i soggetti presenti nel sistema innovazione, inclusi ricercatori, tecnologhi, esperti in vari settori, clienti, responsabili di strategie di marketing, fornitori ed altri. La figura 7.5 seguente mostra in particolare il ruolo della ricerca scientifica nella creazione delle conoscenze di base e la loro interazione con la catena del valore che incorpora anche le attività di design, produzione e marketing.

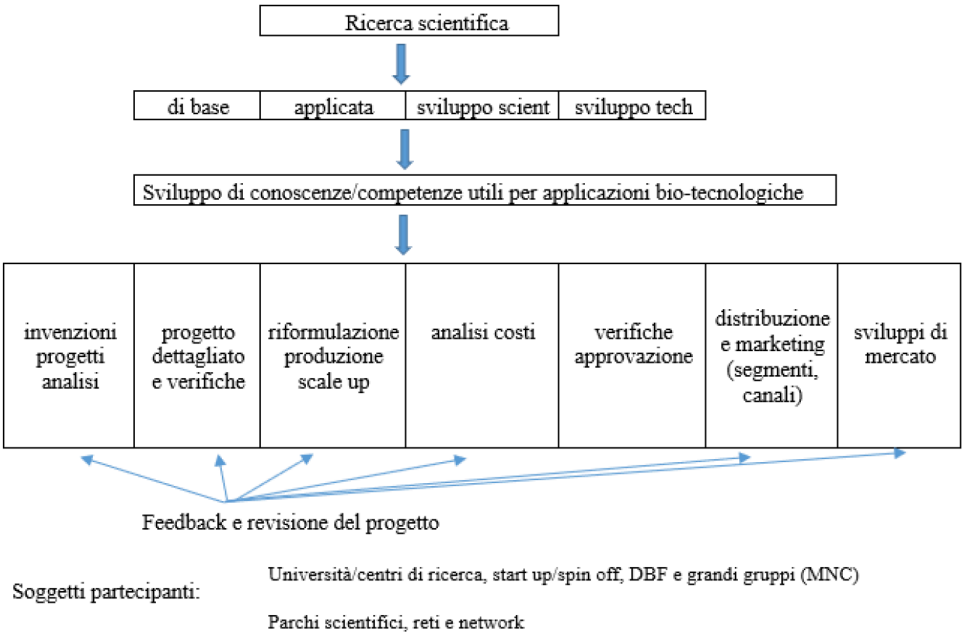


Figura 7.6. Modello di catena del valore proposto da Kline e Rosemberg (1986)

La catena del valore si interfaccia con la strategia di business determinando la scelta del business model unendo gli aspetti più delicati della strategia, cioè le risorse chiave[22] a disposizione, le attività chiave che tali risorse sono chiamate a svolgere, la struttura, i prodotti e i fattori esterni. Dunque, un modello di business non è altro che il riflesso delle scelte strategiche effettuate dall'organiz-

[22] Per ottenere vantaggi competitivi l'impresa deve disporre di risorse tecniche e risorse organizzative per convertire i vantaggi della innovazione tecnologica in opportunità di business (Jones, 2007). Delle prime fanno parte le competenze delle quali è dotato il personale, delle seconde gli attributi di una organizzazione che generano vantaggio competitivo. Le risorse funzionali e quelle organizzative, per poter generare vantaggio competitivo, devono essere rese uniche e difficili da imitare (Porter, 1980). La tecnologia è l'insieme delle competenze, conoscenze, capacità, tecniche, risorse funzionali e organizzative adottata dall'impresa per svolgere attività atte a trasformare gli input in output.

zazione e, in quanto tale, permette l'analisi, il test, la validazione e l'esecuzione di tali scelte. Teece (2010), discute di "Business models, business strategy e di innovation" e suggerisce che "il business model riflette l'ipotesi di cosa vogliono i consumatori, di come gli imprenditori possono rispondere a queste esigenze per venirne poi remunerati per essere stati in grado di farlo". La proposta di valore per il mercato di riferimento aiuta a scegliere i criteri per determinare il probabile prezzo in funzione delle prestazioni del prodotto, della tecnologia usata e della struttura di costo. Nello specifico la novità del prodotto sarà un elemento di attrazione per clienti distribuiti in nuovi segmenti di mercato con diverse disponibilità a pagare per le prestazioni del prodotto in funzione delle caratteristiche del mercato. Una determinazione del prezzo viene fatta in base all'indice di Lerner che segnala il potere di mercato del prodotto.[23] Il modello non è statico ma dinamico dovuto ai processi di apprendimento ed adattamento. Di conseguenza, potrebbe essere necessario adottare un approccio iterativo tra gli adeguamenti ai prodotti ed il segmento di mercato ed allineare il prezzo dei prodotti con i costi di produzione e le caratteristiche della domanda. Il modello di business include la considerazione di una strategia competitiva con cui l 'impresa innovatrice acquisisce e detiene un vantaggio competitivo sui rivali. Ci sono diverse spiegazioni: l'approccio basato sulle risorse suggerisce che lo sviluppo dei beni strategici sia la chiave per guadagnare e mantenere un vantaggio competitivo; l'approccio relazionale propende di accrescere il valore tramite capitali condivisi. Se le imprese seguono l'approccio delle risorse, questa componente del modello di business è incentrata sulla strategia di preservare il valore dei capitali strategici. L'approccio ai costi di transazione suggerisce un approccio rivolto alla integrazione delle attività della catena del valore dell'impresa più favorevole ad una strategia aziendale integrata. L'approccio di Porter è più focalizzato sulla gestione dei costi e sulla differenziazione dei prodotti.

Hamel (2000), individua quattro componenti dell'idea di business:

1) la strategia "core" inizia con la definizione della vision, della mission e degli obiettivi dell'impresa per arrivare a individuare gli elementi in grado di differenziare l'offerta rispetto i concorrenti;

[23] L'indice di Lerner, dal nome dell'economista Abba Lerner che lo formalizzò nel 1934, misura il potere di mercato di un'impresa. Esso è definito come $L = P - MC / P$ dove P è il prezzo di mercato praticato dall'impresa e MC è il costo marginale sostenuto da questa. Un'altra versione dell'indice è $L = 1 / \epsilon = Q\ \delta\ (P) / P\delta\ (Q)$ ovvero come l'inverso dell'elasticità della domanda al prezzo. L'indice è compreso fra un valore minimo pari a zero, che indica un mercato perfettamente concorrenziale quando vale la condizione $P = MC$, ed un valore massimo pari ad uno, che indica un mercato monopolistico: all'aumentare del suo valore l'indice evidenzia la presenza di un crescente potere di mercato. Il principale problema che comporta questa misurazione è l'impossibilità di avere le necessarie informazioni sui prezzi e, soprattutto, sui costi marginali; così come sull'elasticità della domanda al prezzo. Solitamente, difatti, si usa una misura approssimata del potere di mercato data dalla quota di mercato, poiché di fatto questa è direttamente proporzionale al potere di mercato: $P - MC / P = S / S\ [\epsilon d + \epsilon s\ (1 - s)]$ dove S è la quota di mercato dell'impresa analizzata, ϵd è l'elasticità della domanda al prezzo e ϵs l'elasticità dell'offerta al prezzo.

2) le risorse strategiche: competenze, risorse fisiche e intellettuali, brevetti, brand, processi produttivi;
3) la rete del valore: formata dalle relazioni esterne (con partner, fornitori ed eventuali alleanze) che contribuiscono a creare valore attraverso la innovazione di prodotto;
4) l'interfaccia col cliente per gestire le relazioni atte a creare valore, fornendo informazioni sui prezzi e costi, consentendo all'impresa di formulare proposte di valore del prodotto/servizio offerto.

Queste quattro componenti sono tra loro collegate tramite tre "elementi ponte":

1) la soddisfazione del cliente è la evidenza del successo della strategia core verso l'esterno e si concretizza nell'interfaccia fra impresa produttrice e cliente;
2) la configurazione riguarda l'esplicitazione della strategia verso l'interno che si traduce in una originale combinazione innovativa di competenze, risorse processi ed attività svolte nella catena del valore;
3) i confini dell'impresa sono rappresentati dalla rete del valore e dipendono direttamente dalla selezione delle risorse e della combinazione scelta per impiegarle (Hamel, 2000).

L'interesse per le problematiche ambientali, energetiche, della salute e dell'alimentazione e gli elevati costi di R & S, dirigono le attività della industria biotech verso ricerche applicate i cui effetti siano fruibili in tempi relativamente brevi (Cockburn et al., 1999). In misura minore, le imprese e le istituzioni private possono effettuare ricerche di base nei propri laboratori ed in questo caso, attraverso spin off e network collaborativi con enti universitari e di ricerca, allo scopo di trasferire nuove tecnologie, invenzioni e idee originali e reclutare personale altamente qualificato.

Infine Il modello di business proposto da Chesbrough e Rosenbloom (1998) integra le risorse dell'azienda e risorse esterne per rafforzare la performance economica, con le catene di valori dei proprietari di beni complementari in modo da sortire un impatto sul mercato superiore. Questo modello di business può essere definito a sei funzioni: i) complementarità delle risorse (risorse esclusive, competenze, assetti strategici e relazioni strategiche); ii) catena del valore; iii) organizzazione formulata sulle teorie neo-istituzionali, iv) integrazione verticale sul modello principale-agente, v) relazioni contrattuali, vi) tutela dei diritti di proprietà sulle innovazioni. Nello stadio più avanzato della catena del valore si trovano soggetti finanziatori, esperti nella gestione aziendale e marketing che collaborano alla valorizzazione dell'impresa formulando adeguate strategie di mercato e corporative. Per raggiungere questi obiettivi spostano il focus del modello di business dallo sviluppo scientifico alla strategia commerciale con collaborazioni che prevedono un'ampia varietà

di intese. Frequenti sono le collaborazioni informali per sviluppo di progetti, per acquisizione di competenze tramite brevetti e licenze di partner che forniscono brevettati utili allo sviluppo del prodotto. Altra forma di collaborazione è la partecipazione diretta a progetti di ricerca con tesi dottorali, spin off accademici e start up organizzate da un'azienda capofila fortemente focalizzata sul mercato. La diffusione di prodotti radicalmente nuovi è in genere lenta, nello specifico quando i prodotti proposti sono molto diversi dai quelli esistenti o dove attualmente non è stata ancora proposta alcuna soluzione per uno specifico problema. I consumatori finali e gli attori collocati a livelli intermedi della produzione possono necessitare di un periodo di assuefazione per accettare i nuovi prodotti prima che sia possibile un uso diffuso, come nel caso di prodotti per la salute umana che richiedono lunghi periodi di sperimentazione sull'individuo e non è scontata l'accettazione. L'impresa Nobel Biocare, oggi leader mondiale degli impianti dentali, ha dovuto attendere oltre 10 anni per raggiungere una quota significativa del mercato di riferimento, nonostante risultati clinici favorevoli sui suoi innovativi impianti a base di titanio. Nel corso degli anni, l'azienda ha speso grandi risorse per sensibilizzare i dentisti in tutto il mondo a queste tecnologie. A partire dagli anni '80, lo sviluppo di nuove forme di imprenditorialità accademica ha consentito lo sviluppo di un gran numero di «imprese biotech dedicate» sia negli Stati Uniti che in Europa. Senza dubbio, questo fenomeno è in parte dovuto all'accorciamento del periodo intercorso fra ricerca e conseguimento di prodotti utili derivanti da tecnologie industriali. Il progresso delle biotecnologie ha facilitato i ricercatori universitari e altri soggetti scientificamente preparati ad identificare le traiettorie per realizzare prodotti utili valorizzandoli commercialmente tramite sviluppo di start-up/spin off. Soprattutto negli Stati Uniti, le strutture incentivanti hanno stimolato gli accademici a impegnarsi in attività imprenditoriali, di solito con il supporto di finanziamenti forniti da venture capitalist o business angels. Il successo di una impresa biotech oltre alla capacità scientifica alla disponibilità di strutture di ricerca necessita di una robusta dotazione di capitali finanziari che in genere determina cambiamenti nella gestione scientifica del progetto verso un approccio più manageriale. Aziende medico farmaceutiche specializzate nei settori della diagnostica, delle apparecchiature mediche, aziende agricolo-alimentari, aziende produttrici di prodotti chimici, fitofarmaci e di strumenti scientifici, utilizzano le conoscenze delle moderne biotecnologie per rinnovare ed espandere i loro settori produttivi e di business. Le differenze si riscontrano nelle scelte relative ai trade-off tra l'esecuzione della propria ricerca e sviluppo e la collaborazione con altre imprese che hanno la convenienza a collaborare per ragioni strategiche. Queste risorse vengono inglobate nei beni realizzati sotto forma di processi/prodotti/servizi per cui nella determinazione del prezzo è difficile separare il

contributo della componente materiale da quella immateriale. Attraverso una catena del valore più o meno estesa viene generato valore aggiunto dalle attività di business e l'impresa innovatrice acquisisce vantaggi competitivi attraverso la vendita di beni e servizi, brevetti e licenze, scambi di azioni, cessione o acquisizione di altre imprese concorrenti o complementari e partnership in grado di aumentare il valore di mercato.

Tabella 7.3. Variabili del modello di business, riferimenti teorici e ricadute

Funzioni del modello di business	*Teorie di riferimento*	*Implicazioni*
Proposta di valore	RBV – KBV Teoria relazionale /network Appropriazione e protezione della proprietà intellettuale	Importanza delle variabili interne rispetto a quelle esterne. Offerta basata sul valore derivato da attività strategiche / core competenze. Proposta di valore progettata per evitare problemi di appropriazione
Modelli di business, Segmentazione di mercato	RBV Teoria relazionale /network Marketing	Segmenti di mercato scelti in base: alla proposta di valore per ottenere; il valore massimo da risorse strategiche; Modello relazionale progettato per guadagnare rilevanza economica dalle rendite di relazione
Catena del valore	Costi di transazione RBV Catena del valore	Ottimizzare la lunghezza della catena a livello verticale ed i rapporti d'integrazione. Identificare il valore delle risorse complementari per allargare il network
Struttura dei costi e potenziale di profitto	Teoria relazionale Economia industriale e neoistituzionale Catena del valore	Dipendenza del profitto dalle attività individuali della catena Evidenze di miglioramento di efficienza dalle attività concatenate
Rete e sviluppo relazionale	Costi di transazione (neoistituzionalismo) RBV Risorse manageriali Teorie neoistituzionali	Vantaggi delle alleanze strategiche nella catena del valore Vantaggi della condivisione di risorse strategiche Efficienza manageriale
Strategia competitiva	RBV – KBV Economia industriale Progresso tecnico e trasferibilità	Ricerca di risorse strategiche e/o complementari Mantenimento del controllo nella distribuzione dei profitti. Integrazione vs contratti o alleanze strategiche

7.15 Valutazione della convenienza all'investimento

Nella valutazione della convenienza a investire capitali in un progetto o in una impresa biotech occorre fare una premessa: è necessario stabilire con precisione: i) la lunghezza dell'orizzonte temporale dell'investimento; ii) i probabili i valori futuri relativi a costi e ricavi determinati in base a congetture circa la probabilità della loro realizzazione; iii) lo scarto fra il valore previsto ed il valore effettivamente realizzato definito rischio (Jones, 2010). Bratic et al. (1997), propongono diversi metodi di valutazione basati sulla valutazione del rischio, i cui risultati possono essere confrontati tra loro. Si cita: i) metodo dello sconto per la determinazione del valore attuale di una serie finita di redditi annui variabili a realizzazione futura (RN); ii) metodo della capitalizzazione del valore attuale di una serie infinita dei redditi futuri annui costanti (RN); iii) il modello Fama-French; iv) simulazioni basate sul metodo Monte Carlo; v) uso dei modelli di prezzo basati sulle opzioni).

7.15.1 Convenienza all'investimento: metodo dell'attualizzazione dei redditi futuri attesi

Il metodo dello sconto, il più diffuso e facile da calcolare consiste nell'accumulare all'anno zero i redditi netti annui (RN) usando la formula della attualizzazione o sconto. Poiché i valori realizzati in tempi diversi hanno valori (corrispondenti al tempo 0 della valutazione) diversi, questo metodo serve per rendere comparabili i valori dei RN realizzati in tempi diversi al momento in cui si effettua la valutazione. Il metodo si basa sulle previsioni del ciclo di sviluppo del prodotto e sulle previsioni di business che influenzeranno la previsione del flusso futuro dei RN: più è elevato il rischio di non realizzare i RN attesi nel tempo, più aumenta il valore del tasso di sconto. Il tasso di sconto è quindi lo strumento per variare il valore del reddito futuro in funzione della probabilità di realizzare tale valore al momento della valutazione. Infatti il valore del RN futuro diventa sempre più incerto con l'allungarsi del tempo; si assume che 4-5 anni possa essere una ragionevole lunghezza di tempo da considerare per questo tipo di analisi. In campo farmaceutico la previsione diventa ancora più incerta essendo il periodo di tempo molto più lungo, dato che la realizzazione di un prodotto richiede in media circa dieci anni fra sperimentazione, approvazione, industrializzazione e commercializzazione. Quando il prodotto è approvato in genere viene protetto da un brevetto che dura venti anni ed assicura una rendita sotto forma di flusso di RN. Il rischio della realizzazione del flusso di RN viene pertanto incorporato nel valore del tasso di sconto che orientativamente si può prevedere vari fra il 20% ed il 40%, a seconda del livello di rischio che si presume inciderà sul valore effettivo dei RN: maggiore è il rischio atteso, maggiore è il tasso di sconto. I RN sono con-

siderati al netto dei costi fissi e variabili e sono stimati per l'intero ciclo di vita del prodotto. Nella attualizzazione dei flussi di cassa (RN) occorre scegliere un metodo obiettivo di valutazione sia dei RN che del tasso di attualizzazione (o sconto) adeguato alla probabilità di realizzazione dei RN futuri ed altri fattori di mercato. Quindi occorre prevedere il ciclo di vita del prodotto, i flussi di cassa netti RN realizzati dalla vendita del prodotto, scontare i RN secondo la formula: VA = S RNi/(1+r)^i per i = n° anni del ciclo di vita del prodotto. Per un investitore il benchmark è rappresentato dal VAN, valore attuale al netto del costo del capitale investito nell'impresa. Il VAN è dato da VAN= Va – C° dove C° è il capitale investito inizialmente per sostenere le spese di realizzazione del prodotto. Un altro indicatore usato è Il TIR (tasso interno di rendimento) che misura la redditività massima dell'investimento e costituisce un termine di confronto con il rendimento di altri possibili investimenti alternativi. IL TIR viene calcolato empiricamente: fissato inizialmente un valore del TIR si osserva se il VA >0 o se VA< 0; se >0 si aumenta progressivamente r fino ad ottenere VAN = 0 che segnala il valore massimo del TIR; viceversa se VA<0. Di seguito si riporta un esercizio numerico col calcolo del TIR e del VAN per tentativi adottando valori di r pari al 4%, 16%, 25%, 39% e 50%. Il tir che annulla il flusso scontato dei redditi è pari al 39%, calcolato per il periodo di cinque anni con un investimento iniziale C° = 100. I valori delle colonne R16 – R4, R25 – R16 e R50 – R25 indicano i profitti da ripartire fra i due partner secondo accordi stabiliti. Con r = 4% il il VAN è pari a 207 ,54 da ripartire fra VC e proprietari secondo accordi convenuti; con r = 16 il VAN da ripartire fra i due partner ammonta a 99,38 e con r = 39 si ottiene un VAN = 0 ed un TIR massimo da confrontare con rendimenti ottenibili impiegando il capitale C° in investimenti alternativi. Se si usa il rendimento dei bond pari a circa il 2% il TIR appare estremamente favorevole, occorre tuttavia considerare l'elevato livello di rischio dei progetti biotech.

Tabella 7.4. Valori di VAN per un investimento C° = 100 e flussi di reddito netto RNi stimati per 5 anni a vari tassi di sconto*

Anni	*RNi*	*r=4%*	*r=16%*	*r=25*	*r=39*	*r=50%*	*R16-R4*	*R25-R16*	*R50-R25*
1	-10	-9,62	-8,62	-8,00	-7,19	-6,67	0,99	0,62	1,33
2	30	27,74	22,29	19,20	15,53	13,33	-5,44	-3,09	-5,87
3	80	71,12	51,25	40,96	29,79	23,70	-19,87	-10,29	-17,26
4	140	119,67	77,32	57,34	37,50	27,65	-42,35	-19,98	-29,69
5	120	98,63	57,13	39,32	23,13	15,80	-41,50	-17,81	-23,52
Totale VA	360	307,54	199,38	148,83	98,75	73,83	-108,16	-50,56	-75,00
VAN	260	207,54	99,38	48,83	-1,25	-26,17	-208,16	-150,56	-175,00

Il TIR corrispondente a questo flusso Ri è 38,5% che consente di affrontare un rischio elevato.

Per le imprese farmaceutiche, data la lunghezza del tempo viene proposta una ponderazione dei RN in base ad evidenze empiriche che suggeriscono il peso dei flussi di cassa attesi è pari all'11% nel periodo delle previsioni analitiche fino a 5 anni e all'89% per i valori più distali. Per queste ragioni, la previsione dei flussi attesi nel lungo termine, oltre che dei rischi e dei tassi ad essi legati, diventa un momento essenziale per la stima del valore, con un peso proporzionale al contenuto di potenzialità, cioè di attese incerte o molto incerte che essa presenta:

$$(1)\ Va = \sum_{t=1}^{t=n} \left(\frac{flusso\ di\ cassa\ atteso}{(1+r)\hat{}t} + \frac{valore\ terminale}{(1+r)\hat{}n} \right)$$

Se a questo valore si sottrae il capitale investito inizialmente C° si avrà il VAN = Va − C° il valore terminale è valutato al costo medio ponderato del capitale.

7.15.2 Il metodo della capitalizzazione dei redditi

Questo metodo prevede di calcolare il valore attuale di una serie futura infinita di redditi netti annui costanti RNcost con la formula semplificata Va = RNcost /r; r è il tasso di capitalizzazione che aumenta all'ammontare del rischio. In realtà i valori dei due metodi non si differenziano significativamente per serie temporali di lunghezza superiore ai cento anni.

7.15.3 Il costo del capitale: CAPM (Capital Asset Pricing Model)

Il CAPM è Il metodo usato per misurare il rischio di un investimento azionario un problema che diventa rilevante quando la start up biotech a seguito dell'IPO quota le proprie azioni sul mercato agli investitori (Jones, 2010). Questo metodo richiede alcune assunzioni:

1) tutti gli investitori possono prestare o chiedere a prestito capitali;
2) tutti gli investitori hanno le medesime aspettative sulla probabile distribuzione dei rendimenti futuri, sulla loro varianza e sulla correlazione fra diversi tipi di investimenti;
3) tutti gli investitori hanno lo stesso orizzonte di un periodo;
4) non esistono costi di transazione;
5) gli investitori hanno le stesse preferenze per il capital gain e i dividendi;
6) non c'è inflazione; vii) ci sono molti investitori e nessuno può influenzare il mercato azionario;
7) i mercati dei capitali sono in equilibrio.

7.15.4 Definizione della linea di rischio del mercato dei capitali (CML – capital market line)

Questa linea retta, di solito indicata come la linea premio-rischio del mercato del capitale (CML), rappresenta le condizioni di equilibrio che prevalgono nel mercato per portafogli efficienti costituito dal portafoglio ottimale di attività rischiose e attività prive di rischio. Tutte le combinazioni fra attività prive di rischio e attività rischiose contenute nel portafoglio fanno parte del CML e all'equilibrio tutti gli investitori finiranno con un portafoglio da qualche parte sulla linea CML secondo le loro attitudini al rischio. La linea RF-L è la tangente alla frontiera efficiente di Markowitz definita il luogo dei punti delle combinazioni fra valore atteso del rendimento di un investimento E(RM) e il suo rischio dato dalla deviazione standard del valore atteso.

Come funziona la CML

La linea RF-L è tangente alla frontiera efficiente di Markowitz definita il luogo dei punti delle combinazioni efficienti fra valore atteso del rendimento di un investimento E(RM) e il suo rischio atteso dato dalla deviazione standard del valore atteso. La CML identificata in figura dalla retta RF-L presenta un'intercetta RF che rappresenta il guadagno di un investimento a rischio zero (es. i buoni del tesoro). Se gli investitori devono investire in attività rischiose, devono essere compensati per questo rischio aggiuntivo con un premio di rischio: la distanza verticale tra il tasso privo di rischio (RF) e la CML al punto M è l'ammontare del rendimento atteso per l'eccesso di rendimento al di sopra del portafoglio privo di rischio RF e rappresenta il premio che remunera il rischio di un portafoglio di azioni rischiose. A quel punto, il livello di rischio per un portafoglio rischioso di azioni è data dalla linea orizzontale RF-sm.

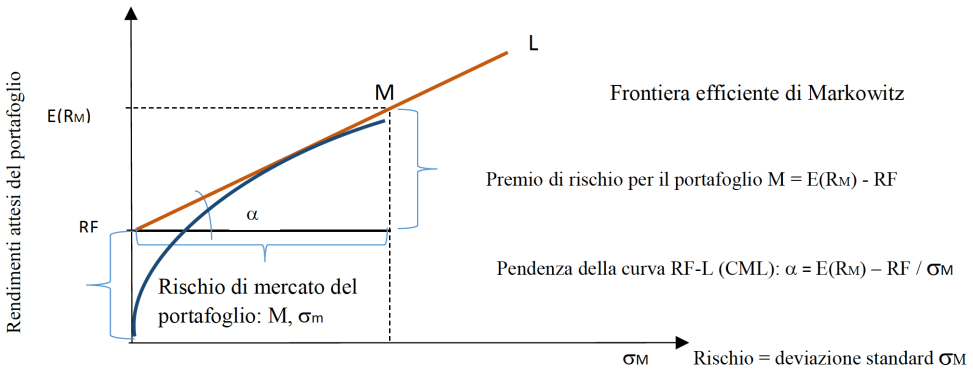


Figura 7.7. Ottimizzazione delle scelte di portafoglio in presenza di rischio

La linea CML rappresenta la frontiera rischio-premio per il portafoglio efficiente dato dal rapporto fra il rendimento atteso del capitale E(RM) – RF e la sua variabilità espressa dalla deviazione standard dei valori del rendimento causato dalle fluttuazioni del mercato. La pendenza della CML rappresenta il rischio di mercato vs il rendimento del portafoglio a rischio nullo.

Il costo del capitale proprio coincidente con il rendimento atteso dagli investitori è così determinato: costo dei mezzi propri = rendimento delle attività prive di rischio + Beta (rendimento atteso dal mercato azionario – rendimento delle attività prive di rischio. I flussi di cassa ottenuti dagli azionisti (flussi levered) attualizzati con il CAPM (capital asset pricing model corrispondente al rendimento richiesto dagli investitori). Il CAPM ipotizza che non esistano costi di transazione, che tutte le attività (finanziarie e non) siano trattate sul mercato e che gli investimenti siano divisibili all'infinito. Assume inoltre che, non essendoci informazione privata, gli investitori non possano trovare sul mercato attività sottovalutate o sopravvalutate. Il rischio di ciascuna attività per un investitore è inteso come il rischio che quell'attività incrementa il suo portafoglio di mercato. Statisticamente questo rischio addizionale è misurato dalla covarianza calcolata fra l'attività i dell'investitore ed il portafoglio di mercato: maggiore è la correlazione tra le variazioni di valore di un'attività rispetto le variazioni del portafoglio di mercato, maggiore è il rischio aggiunto derivante da tale attività. Il rischio di un proprio asset azionario rispetto un portafoglio di riferimento viene calcolato col coefficiente beta dato dal rapporto fra covarianza calcolata fra un'attività rappresentata dal proprio asset azionario ed il portafoglio di mercato diviso per la varianza del portafoglio di mercato. La formula di b è:

(2) $\beta = \sum_{i=1}^{n}(Xi - Xm) * (\mathrm{Xp} - \mathrm{Xpm}) / \sum_{1=1}^{n}(Xp - Xpm)\text{^}2 = \mathrm{cov}\,(\mathrm{Xi}, \mathrm{Xp})/\mathrm{Var}\,(\mathrm{Xp})$

xi = attività i; xm = media dell'attività i; Xp = attività di portfolio; Xpm = media portfolio

Beta può assumere diversi valori in funzione della variabilità di rendimento della propria attività rispetto al rendimento del mercato. Le attività più rischiose hanno un beta superiore a 1 e viceversa; con b > 1 la covarianza è superiore alla varianza del mercato quindi l'attività presentano una variabilità di rendimenti più che proporzionali rispetto al mercato stesso; beta prossimi allo zero suggeriscono la indipendenza delle variazioni di valore dell'attività in possesso rispetto le variazioni del portafoglio; beta negativi indicano invece che il rendimento dell'attività tende a seguire un andamento opposto rispetto all'andamento del mercato.

Rendimento atteso di un'attività i rispetto al portafoglio di mercato. Si può correlare il valore atteso di uno stock di azioni ad un portafoglio di mercato

attraverso la covarianza. Per qualunque azione i la formula che risulta è la seguente:

(3) $E(Ri) = RF + \beta i\ [E(RM)-RF] = RF + [E(RM)- RF] * cov_{(i,M)} / var_{M}$

E(Ri) è il rendimento atteso dell'attività i; RF è il tasso di rendimento del titolo privo di rischio; βi è il coefficiente che correla l'attività i al portafoglio di mercato; E(RM) è il rendimento atteso del portafoglio di mercato; [E(RM) - RF] è il premio per il rischio. Secondo questa formula il rendimento atteso di un'attività rischiosa è dato dal rendimento del titolo scelto privo di rischio maggiorato di un premio per il rischio di oscillazione del valore, che sarà più o meno elevato a secondo del rischio aggiunto dall'attività al portafoglio di mercato.

7.15.5 Il modello Fama-French

Gli economisti Fama e French (1993, 1995, 1996, 2012), hanno dimostrato la imprecisione del beta usato nel CAPM, come variabile esplicativa del rischio-rendimento, in quanto non tiene conto delle diverse fonti di rischio. Il modello a tre fattori di rischio proposto da Fama e French assume la non perfetta linearità tra i rendimenti medi di mercato ed il rischio misurato dal beta poichè il rischio dei titoli è multidimensionale e non additivo quindi più difficile da prevedere. Viene proposto un modello di regressione, dove le caratteristiche aziendali che meglio spiegano le differenze nei rendimenti storici possono essere rappresentate come un'approssimazione del rischio-mercato. IL modello assume tre variabili responsabili degli extra-rendimenti attesi sul portafoglio rispetto al tasso privo di rischio: ii.1) extra rendimento di un ampio portafoglio di mercato (RM-Rf); ovvero il premio per il rischio dato dalla differenza tra il rendimento dell'indice di mercato e il rendimento dei titoli risk free; ii.2) la dimensione della società; ovvero la differenza tra il rendimento di un portafoglio composto da titoli a bassa capitalizzazione ed uno composto da titoli ad alta capitalizzazione; ii.3) differenza tra il rendimento di un portafoglio composto da titoli contraddistinti da un alto valore del rapporto Book-to-market ed il rendimento di un portafoglio composto da titoli contraddistinti da un basso valore di tale rapporto. Quindi la formula è la seguente:

(4) $E\ (Ri - Rf\ ) = bi\ [E(RM)- Rf] + si\ E(SMB) + hi\ E(HML)$

Dove E(Ri) –Rf è il rendimento atteso in eccesso rispetto al tasso di rendimento privo di rischio di un portafoglio titoli; E(RM)-Rf, E(SMB), e E(HML) sono i premi attesi, e i fattori di sensibilità bi, si ed hi sono coefficienti delle pendenze trovati attraverso la tecnica delle regressioni:

(5) $Ri - Rf = \alpha i + bi\ (RM - Rf) + si\ SMB + hi,\ HML + \varepsilon i$

7.15.6 Wacc (Weighted average cost of capital)

Il Wacc è definita la media ponderata dei costi delle diverse fonti di finanziamento quali denaro liquidi, indebitamento, capitale azionario utilizzabili dall'investitore e quindi esprime il costo di opportunità delle diverse fonti di indebitamento.

(6) $$Wacc = Cd * (1 - t) * D/(E + D) + Ce * E/(E + D)$$

Wacc = costo medio ponderato del capitale
Cd* (1-t) = costo del capitale di debito al netto della fiscalità
Ce = costo dei mezzi propri (Capm)
D = debiti
E = equity (patrimonio netto)

Un commento ai metodi di valutazione della convenienza all'investimento in presenza di rischio

I metodi di valutazione aziendale più diffusi si basano sulla previsione dei flussi (criteri reddituali e finanziari), sugli stock di capitale investito (criteri patrimoniali semplici e complessi), oppure su metodi misti flusso-stock. I metodi patrimoniali son più obiettivi, in quanto la consistenza del valor patrimoniale dell'impresa è rilevato sulle scritture contabili. Tuttavia le caratteristiche dinamiche del contesto biotech suggeriscono di adottare metodi reddituali e finanziari che meglio rispecchiano la variabilità dei redditi rispetto le condizioni di produzione e di mercato. Queste metodologie miste consentono di esplicitare meglio il contributo delle risorse immateriali (capitale umano, conoscenze tacite, segreti tecnologici, marchi e brevetti propri) che costituiscono fattori discriminanti nella valutazione dell'impresa. Anche il metodo dei multipli, i più comuni sono i multipli EBIT, i multipli EBITDA vengono usati con molti caveat in quanto questi indicatori spesso non sono rappresentativi.

7.16 Introduzione ai modelli di business

Il modello di business (MB) è una struttura che descrive le modalità con cui l'impresa organizza le attività funzionali ai propri obiettivi aziendali in modo da trarre il massimo profitto dal vantaggio competitivo della innovazione incorporata nei prodotti/processi o nel modello organizzativo adottato. Il MB si attua secondo tre principali modalità: 1) strategie di corporate (di gruppo); 2) strategie di business; 3) strategie funzionali.

La strategia corporate o di gruppo è finalizzata ad ampliare il campo di azione dell'impresa attraverso la scelta di settori e mercati nei quali competere. Le decisioni strategiche a livello di gruppo includono gli investimenti per la diver-

sificazione dei prodotti, l'integrazione verticale di fasi funzionali al miglioramento del prodotto/processo, le acquisizioni, le nuove iniziative imprenditoriali, l'allocazione delle risorse tra le diverse aree d'affari, gli investimenti in operazioni di M&A e i disinvestimenti.

La strategia di business (business strategy) persegue l'obiettivo di raggiungere un livello di eccellenza dei prodotti in un determinato settore o mercato. Fra i vari modelli di business verranno considerati il modello di Abell e il modello di Osterwalder et al. (Osterwalder et al., 2005). La disponibilità di soluzioni ICT sempre più versatili ed economiche ha contribuito ad ampliare lo sviluppo delle interazioni tra imprese facendo diminuire i costi di coordinamento e di transazione. Seguendo questo approccio diverse organizzazioni, a volte anche in concorrenza tra loro, hanno trovato più conveniente allearsi per realizzare sinergie nella ricerca, nella produzione e nel business per la creazione di valore.

Le strategie funzionali puntano a migliorare la efficienza delle diverse aree funzionali della catena del valore: ricerca, sviluppo, approvvigionamento, produzione, marketing, risorse umane e finanza puntando a modelli organizzativi in grado di ridurre le inefficienze di mercato causa di costi di transazione e migliorare le collaborazioni fra partner per potenziare l'effetto della trasmissione di conoscenza. Un importante schema concettuale a cui fanno riferimento i MB è la catena del valore elaborato da Porter (1985), che suggerisce le modalità di formazione del valore di un bene attraverso il coordinamento degli stadi/reparti che sviluppano le attività primarie richieste per trasformare le risorse elementari in prodotti finiti. Il vantaggio competitivo che assicura questa concezione di catena del valore sta nell'approccio della impresa alla produzione secondo una visione di processo produttivo integrato e globale. Nella misura in cui il prodotto soddisfa le attese e le preferenze del consumatore per caratteristiche intrinseche, funzionali ed estetiche che rappresentano nel loro insieme l'innovazione del prodotto, genera la fidelizzazione del consumatore verso la impresa produttrice assicurandole una quota di mercato per un ragionevole periodo di tempo. Da Porter (1985), la catena viene definita come un network organizzato di risorse, flussi informativi, attività primarie e di supporto che concorrono a sviluppare modelli integrati di produzione per migliorare l'efficacia delle strategie di business. Nella prassi aziendale essa rappresenta un processo end-to-end che consente di produrre e distribuire prodotti e servizi ai clienti garantendone la qualità e le prestazioni. La catena richiede un approccio di Supply Chain Management, (SCM) la cui funzione è di coordinare i flussi delle risorse nelle varie fasi di evoluzione del prodotto: fase di acquisto, approvvigionamento e stoccaggio delle risorse che fanno parte della logistica in entrata, fase di produzione con prelievo delle risorse dal magazzino e loro impiego nelle attività produttive secondo le tecnologie scelte, la fase di stoccaggio dei prodotti finiti e vendita che fanno parte della logistica in uscita che completa la catena del valore. Il model-

lo organizzativo della catena è rappresentato da una sequenza di nove blocchi interconnessi di cui cinque primari e quatto di supporto che si succedono in forma ordinata. Nella interazione fra catena del valore e modello di business dell'ecosistema biotech si assume che produzione, consumo e scambio di risorse e servizi dipendano in misura crescente dalle tecnologie abilitanti sviluppate col contributo della ICT e delle reti per l'approvvigionamento dei servizi forniti dalle diverse imprese che collaborano con l'impresa biotech. In questo sistema operano un numero elevato di soggetti che forniscono competenze, beni e servizi necessari al funzionamento della catena. Si ampliano le modalità di comunicazione, scambio di informazione e interazione fra persone ed imprese connesse in rete per nuovi schemi di produzione. Partiamo dalla rappresentazione lineare della catena come viene tradizionalmente rappresentata (Fig. 7.8).

Figura 7.8. Schema di flusso della catena del valore

La catena del valore rappresenta un approccio di strategia manageriale elaborato da Porter per studiare le modalità di acquisizione del vantaggio competitivo attraverso la riduzione dei costi dovuti alla miglior coordinamento fra fasi di approvvigionamento delle risorse, organizzazione delle funzioni di produzione inclusa l'innovazione e la differenziazione dei prodotti, l'abilità nella messa a punto delle strategie di business. Con questo approccio, il vantaggio competitivo della impresa dipende da: i) la suddivisione di un processo produttivo fra fasi che si succedono e sono fra loro collegate da rapporti funzionali e da flussi; ii) nelle fasi che generano valore si svolgono attività classificate in primarie e di supporto; iii) il margine finale o profitto che rappresenta il valore aggiunto della produzione ottenuto dalla differenza fra ricavi e costi.

Le attività primarie sono cinque distinte sia fisicamente che tecnologicamente e sono svolte nell'impresa nei reparti disposti lungo la catena di elaborazione del prodotto.

- Logistica in entrata: comprende tutte quelle attività di gestione dei flussi di beni materiali in entrata quali la ricezione delle materie prime, l'immagazzinamento, il controllo inventari e il piano di trasporto.

- Operazioni di produzione: comprende le attività di produzione associate alla trasformazione degli input in output compresa la manutenzione e la gestione degli impianti.
- Logistica in uscita: comprende tutte le attività di gestione di flussi di beni materiali verso l'esterno dell'organizzazione quali la consegna del prodotto al cliente, l'evasione degli ordini, il trasporto, la pianificazione e la gestione della distribuzione.
- Marketing e Vendite: includono tutte quelle attività che sono necessarie al compratore per acquistare il prodotto quali la selezione del canale di distribuzione, la pubblicità, la promozione, la definizione dei prezzi, e la gestione dei canali di vendita.
- Servizi e R&S: include le attività che offrono servizi necessari a mantenere ed aumentare il contenuto di valore nel prodotto quali il supporto ai clienti, i servizi di assistenza e riparazione, l'installazione, la formazione, l'erogazione di parti di ricambio, l'aggiornamento e le attività di R&S.

Le attività di supporto contribuiscono ad influenzare il modo nel quale le attività primarie vengono eseguite, e quindi collaborano a migliorare la performance delle attività principali (Porter, 1985):

- acquisti: include tutte le attività svolte per procurare gli input al processo di trasformazione quali l'acquisto di materie prime, l'acquisto di pezzi di ricambio, l'acquisto di edifici, macchine e altri beni strumentali;
- sviluppo della tecnologia: include tutte le attività di sviluppo tecnologico che supportano le altre attività della catena del valore quali ricerca e sviluppo, automazione di processo, progettazione e ri-progettazione di processi;
- gestione delle risorse umane: include tutte le attività associate al reclutamento, alla formazione e al mantenimento di impiegati e manager;
- attività infrastrutturali: include tutte le attività quali il general management, la pianificazione, la contabilità, gli affari generali, il controllo di qualità e simili.

Fondamentale per il funzionamento della catena è il coordinamento delle attività svolte da una o più imprese che collaborano nella catena del valore secondo diverse forme di integrazione (cluster di produttori, fornitori, distributori, o in interazione fra i cluster a diversi livelli di mercato) specializzati in diverse aree fra loro complementari. L'economia manageriale si è occupata dello studio delle dinamiche relazionali che legano i vari soggetti nei blocchi della catena responsabili della performance dei processi produttivi e delle relative strutture di business. Il modo in cui interagiscono i vari stakeholders in questo sistema allargato di produzione è stato oggetto di studio della economia neo-istituzionale, in particolare la teoria dei costi di transazione e dei contratti, il ruolo dell'agenzia nel gestire la inefficienza del mercato. Il contesto science-based offre numerosi esempi di collaborazione tra imprese biotech sviluppati a seguito dei rile-

vanti cambiamenti tecnologici e organizzativi adottati per assicurare sbocchi di mercato vantaggiosi a prodotti tecnologicamente complessi. In un contesto di mercato caratterizzato da processi di internazionalizzazione e globalizzazione e dall'accorciamento del ciclo di vita dei prodotti per l'obsolescenza causata dai continui processi innovativi le imprese biotech sono forzate a costruire alleanze per massimizzare il continuo processo innovativo. Di conseguenza, è necessario rivedere i presupposti della teoria dell'impresa tenuto conto delle caratteristiche del contesto biotech fortemente dinamico dove la combinazione capitale/lavoro richiede di approfondire la natura e le caratteristiche di questi due fattori. La necessità di offrire ai clienti prodotti e servizi nuovi in tempi sempre più brevi accentua l'importanza dei processi logistico-distributivo, unitamente alla necessità di monitorare costantemente l'evoluzione dei paradigmi tecnologici dominanti, che hanno aumentato la necessità per le imprese science-based di interagire maggiormente e rafforzare le relazioni con diversi attori della suppy chain e di perfezionare il coordinamento fra gli stadi della catena del valore. Usando diverse tipologie di accordi, gli attori della SC hanno cercato di ridurre le inefficienze contrattuali e potenziare la loro capacità competitiva, superando le inefficienze tecnico-organizzative, tramite collaborazioni basate sulla complementarità delle risorse e su criteri concordati di ripartizione dei costi e dei benefici in base alle risorse investite nella SC ed ai rischi sostenuti nell'intraprendere iniziative imprenditoriali molto complesse. L'evoluzione dello scenario biotech ha suggerito l'abbandono della concezione tradizionale dell'impresa, verso la organizzazione manageriale dove il coordinamento delle decisioni spetta agli specialisti competenti nello svolgimento delle funzioni gestionali. La governance della organizzazione è affidata alle imprese compartecipanti che hanno meno remore del proprietario ad introdurre un approccio relazionale per meglio affrontare i processi di trasferimento tecnologico della open innovation caratteristica del settore biotech. La catena contribuisce a sviluppare il rapporto fra innovazione tecnologica e di mercato che nasce dalla suddivisione, dalla specializzazione e dall'organizzazione del lavoro nelle singole attività operative necessarie a realizzare un prodotto biotech di rilevante complessità tecnologica con implicazioni di rischio di mercato. Essa spiega altresì il vantaggio competitivo che si crea organizzando le attività secondo una visione sistemica della produzione, il ruolo dei soggetti interni nel processo unitario di produzione e la configurazione dell'ambiente esterno definito da Porter dalle cinque forze interagenti che caratterizzano l'intensità della competizione vale a dire: il potere contrattuale dei fornitori, il potere contrattuale degli acquirenti, la minaccia di prodotti sostitutivi, la minaccia di nuovi concorrenti, l'intensità della competizione fra imprese dello stesso settore produttivo. Nella Fig. 7.9 si reinterpreta il significato della catena del valore secondo le attività della ricerca scientifica per la creazione di conoscenze di base per le innovazioni e la loro conversione

in tecnologie. Gli elementi della catena del valore orientata alla ricerca biotech sono riportati di seguito:

- Ricerca pura: integrazione fra Network Universitari e scientifici.
- Ricerca applicata: utilizzo della ricerca in processi/prodotti/servizi innovativi.
- Trasferimento: parchi scientifici e tecnologici; spin off, start up.
- Diffusione: centri di competenza.
- Applicazione: network industriali integrati e reti per PMI.
- Business: alleanze strategiche, joint ventures, licenze, IV, M&A.
- Finanziamento: provvedimenti istituzionali, leggi.
- Strutture di finanziamento: banche, società finanziarie, venture capital.
- Agevolazione: programmi regionali d'innovazione.
- Ricadute: economico-sociali e occupazionali, nuovo tessuto industriale.

Figura 7.9. Adattamento del modello di catena del valore della ricerca

7.17 Approccio non lineari alla catena del valore

La catena del valore è in continua evoluzione: i tradizionali modelli lineari sono ormai stati sostituiti da schemi a più dimensioni che cercano di interpretare le conseguenze in termini di governance di un aumento del numero di transazioni e di ampliamento dell'area di inclusione di diversi stakeholder. Si affermano elementi di circolarità nelle modalità di trasferimento del valore con la diffusione di meccanismi di scambio che coinvolgono, in modo paritario e non gerarchico, i diversi elementi costitutivi della catena (le reti, i servizi, i contenuti e gli apparati). L'upgrade delle reti supporta la fornitura di nuovi servizi e contenuti che è abilitata altresì dalla diffusione di nuovi apparati, a loro volta prodotti in base alle specifiche tecniche delle infrastrutture disponibili. La specifica organizzazione del sistema produttivo biotech è data dalla collaborazione diretta o in rete fra piccola e grande impresa che scambiano risorse fisiche e soprattutto immateriali attraverso piattaforme[24]

[24] Le piattaforme della industria biotech sono prodotti, servizi o tecnologie sviluppati da una o più imprese che dispongono di tecnologie di base per altre imprese che possono costruire prodotti, servizi o tecnologie complementari" e, nel dettaglio, "le piattaforme sono elementi tecnologici che fungo-

che caratterizzano il modello organizzativo di filiera con richiesta di diverse funzionalità tecniche, meccanismi di interazione e interfacce specifiche, che generano numerose forme di aggregazione, di piattaforme e servizi. Ogni componente non ha valore per sé, mentre trae rilevanza dalla sua unione con altre in un sistema sempre più complesso per funzioni svolte, servizi e soggetti che hanno modo di personalizzare i servizi e i contenuti consumati. Muta il ruolo di ciascuna impresa che diventa a sua volta una piattaforma capace di fornire prodotti, accesso a strumenti, servizi ed informazioni ossia assume il ruolo di gatekeeper per accesso a contenuti vari influenzando i modelli di business e di pricing. Le trasformazioni in atto nella catena del valore e nei modelli di business dei vari attori dell'ecosistema biotech hanno modificato gli scenari competitivi, spingendo verso la specializzazione delle attività svolte in alcuni stadi della catena del valore dalle singole imprese e verso lo sviluppo di partnership intra ed intersettoriali tra i soggetti vari operanti nei diversi segmenti della catena del valore. La forma non lineare si evince dai ruoli diversi delle tre tipiche categorie di partner del settore biotech: Università ed enti di ricerca, piccola impresa, grande impresa. Al centro della produzione biotech si colloca la piccola impresa start up che interagisce da un lato con l'ente di ricerca per approvvigionarsi di risorse immateriali e dall'altro si interfaccia con la grande impresa per trasformare i prodotti della tecnologia in valore di mercato. Questo contesto produttivo è popolato da una numerosa presenza di imprese e strutture che forniscono il supporto di servizi vari per il decollo della filiera. Pertanto i due elementi di non circolarità sono i rapporti verticali e orizzontali normati secondo diverse tipologie di accordi e dall'altro la numerosità degli stakeholders che ruotano attorno alla catena. La configurazione dell'ecosistema biotech è fondata, come emerge dalla presenza di modelli lineari e non lineari della catena del valore su una serie di componenti forniti dai vari partecipanti. Le unità elementari sono date dalle imprese che si collegano attraverso infrastrutture di reti, servizi, applicazioni, contenuti ed apparati. A questi elementi di base si aggiungono pilastri strutturali rappresentati da componenti hardware e sistemi software che favoriscono gli scambi e le transazioni commerciali in mercati sempre più complessi e dinamici.

no da base per i quali una serie di imprese, organizzate in modo interdipendente (talvolta chiamate "ecosistema" del settore), sviluppano una serie di prodotti, tecnologie e servizi interconnessi. Nel caso biotech sono le tecnologie abilitanti costituite da tecnologie di base (rDNA, PCR, ...) che si uniscono alle tecnologie sui nano-materiali, bioinformatica, imaging, HTS, NGS, CRISP per creare nuovi prodotti.

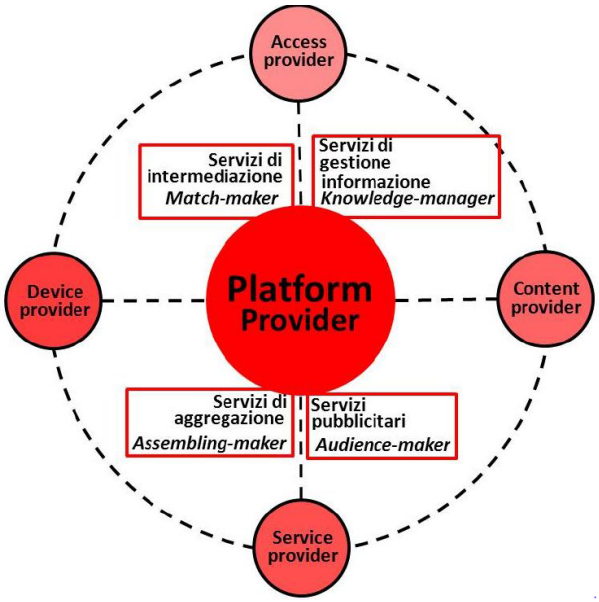


Figura 7.10. Esempio di catena del valore non lineare modellata su piattaforma multiservice

L'innovazione contribuisce alla creazione di valore attraverso il progresso tecnologico: ogni innovazione produce tre effetti: i) aumenta la produttività dei fattori per cui a parità di produzione si riduce la quantità dei fattore impiegati, riducendone i costi; ii) se la produttività non varia in modo non uniforme sui fattori si verificano a parità di costo, delle ricombinazioni di fattori dando luogo a tecnologie "capitale intensive" per l'aumento del contributo del capitale alla produzione che è il caso più frequente nel contesto di una industria avanzata. Le tecnologie "lavoro intensive" sono caratterizzate da un elevato contributo del lavoro alla produzione e sono frequenti nei paesi in via di industrializzazione[25]; iii) vengono realizzati nuovi prodotti. Con il primo effetto si spiegano le barriere all'entrata dovuti alla riduzione dei costi fissi che procurano vantaggi competitivi. Comportamento tipici di un'economia matura sono applicabili anche al biotech per poter assorbire i costi di ricerca. ll secondo effetto è legato alle produttività dei due fattori fondamentali per lo sviluppo di una tecnologia: capitale e lavoro la cui evoluzione non è uniforme. La produttività del capitale nelle economie occidentali specialmente, tende ad accelerare per effetto dei processi di automatizzazione, di informatizzazione, robotizzazione ed applicazioni di intelligenza artificiale per cui il capitale tende a sostituire il lavoro con le tecnologie basate su attività di

[25] Le tecnologie sono caratterizzate dalla formula dY/dK/Pk = dY/dL/PL pertanto la ricombinazione fra fattori K ed L avviene in base a variazioni di produttività e di costo dei fattori.

laboratorio ed esperimenti in vivo che richiedono molto lavoro manuale vengono sostituite da simulazione di modelli in silico. Il terzo effetto riguarda l'innovazione di prodotto/processo che aumenta le opportunità di mercato e migliora la posizione contrattuale della impresa leader. La teoria delle risorse base attribuisce la creazione di valore alla capacità di usare in modo innovativo le risorse esistenti con il supporto delle reti che giustificano il valore creato dalla co-specializzazione delle risorse fornite da vari partner. Dai costi di transazione, si deducono le norme per definire in modo più completo i contratti per minimizzare le inefficienze di mercato che generano i costi di transazione. I presupposti teorici del modello di business sono la teoria organizzativa che comprende anche l'economia dei costi di transazione, le teorie manageriali, la teoria della industrial organization che spiega l'effetto della dinamica evolutiva delle imprese sulle condotte di mercato e sui risultati economici derivati dalle condotte. Gli elementi formali del modello di business sono: i) industria, concorrenti, fornitori ed acquirenti; ii) prodotto: attributi intrinseci ed estrinseci, design, prestazioni, costi; iii) attività primarie e di supporto ed organizzazione formale del modello di business; iv) risorse fisiche ed immateriali, complementari e competenze; v) mercato dei fattori di produzione, dei prodotti, dei servizi, efficienza di mercato, stadi e coordinamento fra stadi (Chesbrough e Rosenbloom, 2002). Questi elementi suggeriscono che il modello di business di una impresa biotech sia in grado di attivare il processo di trasferimento del valore potenziale della innovazione dai centri di ricerca produttori di conoscenze alle imprese biotech che attraverso le tecnologie realizzano il valore economico della innovazione, selezionando le tecnologie più efficaci per raggiungere l'obiettivo. In questo processo ci sono forti richiami ai concetti di "competenza economica" definita l'integrazione di capacità scientifiche, tecniche, organizzative, finanziarie e commerciali nel generare e sfruttare le opportunità di business mettendo assieme "blocchi di competenze". Infatti invenzione/innovazioni-tecnologia e-business causano un miglioramento economico solo nella misura in cui i soggetti all'interno del sistema organizzato per stadi e funzioni riescono a sfruttare le opportunità e complementarità della innovazione. Una peculiare caratteristica del settore biotech è la complementarità fra diverse catene del valore che suggerisce la cooperazione fra più tipi d' imprese quali DBF, i GGF gestori di piattaforme tecnologiche, fornitori di servizi, grandi imprese di business, istituzioni private e pubbliche che operano nella logica del network sviluppato in cluster che facilitano lo sviluppo di rapporti inter-organizzativi finalizzati alla realizzazione del sistema di valore. Feenstra (1998), segnala la necessità di passare dalla catena di valore al modello di business con i nuovi modelli di produzione biotech caratterizzati dalla scomposizione delle varie fasi della catena della produzione e ricomposizione delle attività di business secondo un approccio

di specializzazione che esternalizza le attività produttive e servizi "non core" a partner esterni con cui vengono istaurati rapporti di collaborazione portatori di risorse non replicabili e integrabili nel ciclo produttivo. Un'azienda deve valorizzare tutte le relazioni al di fuori del proprio perimetro di competenza istaurando con imprese fornitrici, partecipate o capogruppo, relazioni coordinate di scambio giungendo allo stadio finale di distribuzione del prodotto. Fra le caratteristiche complementari dei partner sono state individuate le tre seguenti tipologie. a) fornitori di risorse standard; b) fornitori captive di risorse non standard adattate alle richieste dell'acquirente; c) fornitori chiavi in mano di prodotti esclusivamente realizzati per l'acquirente. Queste tre tipologie evidenziano i diversi livelli di specificità di risorse complementari che sottendono i diversi rapporti fra imprese (nella Fig. 7.11 sono evidenziati i vari tipi di relazioni fra partner):

1) rapporti di scambio su mercati spot riguardano le transazioni per risorse poco specifiche facilmente definite e parametrizzate. I fornitori possono realizzare i prodotti con tecnologie ormai consolidate;
2) catene del valore modulari: i soggetti in rapporti di scambio, accertata la complessità dei beni scambiabili, la difficoltà delle transazioni e l'elevata competenza dei fornitori, alcune funzioni vengono esternalizzate dal soggetto acquirente individuando l'architettura a blocchi del prodotto e gli standard tecnici;

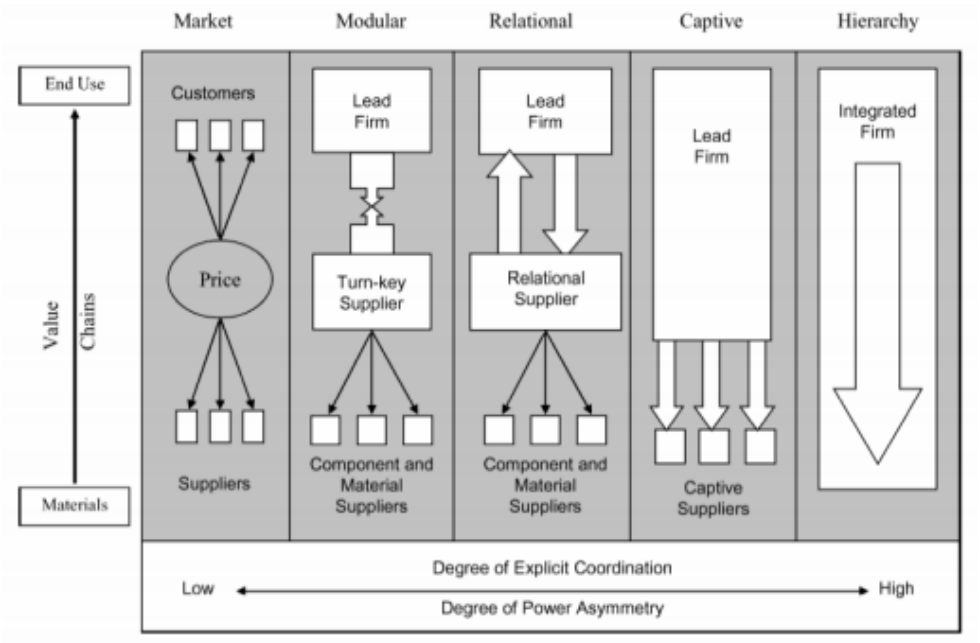


Figura 7.11. Rapporti di scambio in diversi contesti di mercato Fonte: Gereffi et al., 2005

3) catene di valore relazionali: vengono stabilite fra soggetti per scambio di prodotti le cui specifiche non possono essere codificate ed i beni altamente specializzati e costosi come strumenti di laboratorio, analisi complesse necessitano di investimenti idiosincratici che vengono esternalizzati ai partner specializzati in un regime di stretta dipendenza reciproca;
4) catena del valore captive costituita da reti in cui i piccoli fornitori di beni ad alta tecnologia hanno un basso potere contrattuale nei confronti di acquirenti partner con cui concordano le modalità di consegna dei loro prodotti. Essendo le piccole imprese in condizione di subordinazione rispetto le grandi sono denominate captive;
5) gerarchia è l'estremo opposto del libero mercato: la governance è assicurata dalla impresa leader all'interno di un gruppo ibrido o di una organizzazione gerarchica secondo la rigidità dei vincoli organizzativi. E la necessità di escludere comportamenti opportunistici.

Glossario

A alleanze strategiche, alleanze funzionali

B blocchi di competenze

C caso di studio: gruppo Menarini, casi di studio: cluster Alisei, cluster Padano, cluster TO, cluster Hub – FVG, complementarietà, CRO (Contract Research Organization) CMO (Contract Management Organization), CSO (Contract Service Organization) Criteri di specializzazione imprese biotech, catena del valore lineare e non lineare, competenze collettive, componenti del modello business,

D distruzione creativa (Schumpeter)

E economie esterne dei cluster: riduzione costi di produzione, costi di transazione, miglioramento efficienza informativa,

F Fasi di sviluppo della catena del valore, forme di collaborazione: partnership, joint venture, consorzi, franchising, licencing, partecipazioni azionarie incrociate, piattaforme, M&A, forme ibride, FIPCO;

G gruppi d'imprese collettivo

H hierarchical relations

I imprese biotech MNC, innovazione aperta, innovazione radicale e incrementale, integrazione

J joint venture

K KIBS (Knowledge Intensive Business Service)

L lineare

M matrice SWOT, metodi valutazione convenienza investimento, metodo attualizzazione redditi futuri, metodo: CAPM, modello Fama-French, metodo WACC, modalità di cooperazione, modelli cooperativi imprese biotech, modelli reti, modello concettuale di business, modello 5 forze di Porter

N natura risorse complementari

O organizzazione cooperativa

P paradigma della CTra, paradigma RBV, Profilo MNC, Poli di sviluppo

Q quadro d'insieme progettazione biotech secondo la catena del valore

R reti d'impresa, risorse complementari

S satellite platform cluster model, state anchored cluster, strutture a supporto delle imprese nascenti: cluster, parchi, poli

T tipologia imprese biotech, tipologia reti,

U unione d'imprese

V value chain

Appendice 1. I 10 maggiori gruppi farmaceutici nel mondo (2018)

Nel 2018 il mercato farmaceutico globale era valutato 952,51 miliardi $, (fonte: GlobalData). La quota vendite controllata dai maggiori gruppi data dal C4 di Bain è pari a 20,17 e dal C8 di Bain pari al 36,17. Rilevanti investimenti sono fatti in R&S ed enormi investimenti in commercializzazione: per ogni $ speso in R&S ne vengono spesi 19 nella organizzazione di strategie di promozione e comunicazione.

1. Pfizer Inc - quota di mercato 5,6%

Le migliori aziende farmaceutiche per quota di mercato Pizer ha avuto la più alta quota di mercato del 5,6% nel 2018 grazie alle forti vendite di prodotti chiave come Ibrance, Eliquis e Xeljanz. Credito: Tishman Speyer. I ricavi di Pfizer per il 2018 hanno raggiunto 53,6 miliardi $, aiutati dalla crescita del 2% dei ricavi operativi. Questa crescita dei ricavi è stata trainata dalle vendite di prodotti chiave, tra cui Ibrance, Eliquis e Xeljanz, nonché dalla crescita operativa nei mercati emergenti. Pfizer e GSK hanno annunciato l'intenzione di fondere le loro attività di assistenza sanitaria al consumo in una nuova società a capitale misto denominata GSK Consumer Healthcare, nel dicembre 2018. Pfizer deterrà il 32% della partecipazione nella nuova società, mentre la parte restante sarà detenuta da GSK. Pfizer è una società farmaceutica diversificata con sede negli Stati Uniti con un portafoglio di prodotti biologici, vaccini, medicinali per piccole molecole e prodotti di consumo.

2. Novartis - quota di mercato 5,44%

Principali aziende farmaceutiche per quota di mercato Novartis hanno in programma di avviare l'attività di dispositivi per la cura degli occhi Alcon. Credito: Novartis AG. Novartis ha guadagnato 51,9 miliardi $ di ricavi nel 2018 con la sua unità di farmaci innovativi che ha contribuito con i ricavi più alti di 34,9 miliardi $. Le vendite di prodotti chiave tra cui Cosentyx, Entresto, Lutathera, Promacta / Revolade, Tafinlar + Mekinist, Jakavi, Kisqali, Kymriah e biosimilari sono stati i principali motori di crescita. Novartis ha annunciato l'intenzione di trasformare la sua attività di dispositivi per la cura degli occhi Alcon in un'entità separata nel giugno 2018. La transazione, in attesa di approvazione da parte degli azionisti, dovrebbe essere completata entro la prima metà del 2019 e aiuterà Novartis a concentrarsi sul suo business dei medicinali mentre Alcon si concentrerà solo sui dispositivi per la cura degli occhi. Con sede in Svizzera, Novartis opera attraverso le sue unità di medicina innovativa (comprese le divisioni Novartis Pharmaceuticals e Novartis Oncology), Alcon e Sandoz.

3. F Hoffmann-La Roche Ltd - quota di mercato 4.69%

Principali aziende farmaceutiche per quota di mercato F. Hoffmann-La Roche ha realizzato una crescita delle vendite su base annua del 7%. Credito: F Hoffmann-La Roche Ltd. La società sanitaria svizzera F Hoffmann-La Roche ha registrato ricavi per 56,84 miliardi di franchi (57,73 miliardi di dollari) nel 2018. La divisione farmaceutica ha contribuito alla maggior parte dei ricavi raggiungendo i 44 miliardi di franchi (44,68 miliardi di dollari). Le vendite della divisione farmaceutica sono aumentate del 7% su base annua grazie al lancio della nuova medicina Ocrevus, così come ai farmaci oncologici esistenti tra cui Perjeta, Tecentriq, Alecensa ed Hemlibra. La società ha registrato un aumento del 14% delle vendite negli Stati Uniti, mentre le vendite europee hanno registrato un calo del 7% a causa della concorrenza dei biosimilari. Anche le vendite sul mercato internazionale sono aumentate del 10%, soprattutto nelle regioni Asia-Pacifico e America Latina. Hoffmann-La Roche è un'azienda sanitaria con sede in Svizzera che opera con due divisioni; Prodotti farmaceutici e diagnostici.

4. Merck & Co Inc - quota di mercato 4,44%

Principali aziende farmaceutiche per quota di mercato La crescita dei ricavi di Merck & Co nel 2018 è stata trainata dalle vendite di Keytruda e Gardasil. Riconoscimento: Montgomery County Plan. Merck & Co ha registrato ricavi per 42,3 miliardi $ nel 2018, in crescita del 5% rispetto all'anno precedente. L'aumento delle vendite di prodotti chiave come Keytruda e Gardasil è stato il principale contributo alla crescita della divisione farmaceutica, che ha registrato ricavi per 9,8 miliardi $. La divisione per la salute degli animali ha registrato 1 miliardo $ di entrate. Merck ha annunciato l'intenzione di acquisire il Gruppo Antelliq a dicembre 2018, che dovrebbe rafforzare la sua posizione nel mercato della salute degli animali. Con sede nel New Jersey, negli Stati Uniti, Merck & Co (noto come MSD al di fuori degli Stati Uniti) vende prodotti farmaceutici, vaccini e prodotti per la salute degli animali.

5. Johnson & Johnson (J&J) - quota di mercato 4,27%

Le migliori aziende farmaceutiche per quota di mercato Johnson & Johnson hanno registrato una crescita delle vendite globali dell'8,5% nel 2018.Johnson & Johnson ha realizzato ricavi per 81,6 miliardi $ nel 2018, con un aumento del 6,7% rispetto al 2017. Le vendite globali e interne dell'azienda sono aumentate rispettivamente dell'8,5% e del 5,1%. I ricavi combinati dei segmenti farmaceutici (40,7 miliardi $) e dispositivi medici (27 miliardi $) durante l'anno sono stati di 67,7 miliardi $. J&J è uscito dal mercato del diabete nel 2018 vendendo le sue divisioni LifeScan e Calibra Medical rispettivamente a Platinum Equity e CeQur. La transazione è stata una mossa strategica per uscire dalle attività in cui le vendite erano in calo e la concorrenza era elevata. Con sede nel New Jersey, negli Stati Uniti, Johnson & Johnson è un'azienda sanitaria che opera nei settori farmaceutico, dei dispositivi medici e dell'assistenza ai consumatori.

6. GlaxoSmithKline - quota di mercato 4,19%

Le migliori aziende farmaceutiche per quota di mercato GSK ha acquisito TESARO nel 2018 per rafforzare la propria attività farmaceutica. Credito: GSK ha registrato ricavi per 30,82 miliardi £ (40 miliardi $) nel 2018, con la divisione farmaceutica che ha contribuito con i maggiori ricavi di 17,27 miliardi £ (22,4 miliardi $). Le vendite nella divisione vaccini sono aumentate del 14% per raggiungere 5,9 miliardi £ (7,6 miliardi $), mentre le vendite

di assistenza sanitaria al consumo sono diminuite dell'1%, a 7,65 miliardi £ (9,95 miliardi $). Geograficamente, i ricavi negli Stati Uniti sono stati i più alti con 11,98 miliardi £ (15,57 miliardi $), mentre le vendite internazionali sono state pari a 10,86 miliardi £ (14,12 miliardi $). La società ha acquisito TESARO, una società focalizzata sull'oncologia con sede negli Stati Uniti, nel corso dell'anno per rafforzare la propria attività farmaceutica, in particolare la sua pipeline oncologica. GlaxoSmithKline (GSK) è una società farmaceutica con sede nel Regno Unito con prodotti farmaceutici, vaccini e assistenza sanitaria di consumo come le sue divisioni primarie.

7. Sanofi - quota di mercato 4,11%

Le migliori aziende farmaceutiche per quota di mercato Le vendite della divisione specialità specializzate inenzima hanno permesso a Sanofi di mantenere una quota di mercato del 4,11% nel 2018. Credito: Sanofi.Le forti vendite di immunologia e portafoglio di farmaci per i rari disturbi del sangue hanno aiutato le vendite della divisione di assistenza specialistica di Sanofi Genzyme a registrare un aumento del 30,8% nel 2018 rispetto all'anno precedente. Sanofi ha ulteriormente rafforzato il suo raro portafoglio di farmaci per i disturbi del sangue attraverso l'acquisizione di Bioverativ e Ablynx nel corso dell'anno. Le acquisizioni dovrebbero rafforzare le sue capacità di scoperta biologica. Anche le vendite di vaccini sono aumentate del 2,4%, sebbene le vendite di diabete e prodotti cardiovascolari siano diminuite del 13,8%. Le vendite nei mercati emergenti, in particolare la Cina, sono aumentate del 7,5%. Con sede in Francia, Sanofi ha registrato ricavi netti per 34,46 miliardi € (39,23 miliardi $) nel 2018. La società con sede a Parigi ha attualmente 28 progetti nello sviluppo di Fase III o in cerca di approvazione con i regolatori e ha sei programmi per le malattie rare negli studi clinici di Fase II o III. Non è un segreto che, nel complesso, gli investimenti del settore in farmaci per le malattie rare – nelle fasi investigative e di espansione commerciale – sono in aumento.

8. AbbVie Inc – quota di mercato 3.43%

ha realizzato ricavi per 32,73 miliardi $ nel 2018, con un incremento del 15,2% rispetto all'anno precedente. La crescita dei ricavi è stata trainata dalle forti vendite dei farmaci immunologici e oncologici dell'azienda, tra cui Humira e Imbruvica, che sono aumentate rispettivamente del 7,4% e del 39,5%. Le vendite del portafoglio di oncologia ematologica di AbbVie sono state di 3,93 miliardi $, un salto del 45,9%, mentre quelle del portafoglio del virus dell'epatite C hanno raggiunto 3,61 miliardi $. Con sede in Illinois, negli Stati Uniti, AbbVie è un'azienda biofarmaceutica specializzata in terapie immunologiche, oncologiche, virologiche e neuroscientifiche

9. Bayer AG - quota di mercato 2,84%

La divisione farmaceutica è stata uno dei principali motori della crescita delle vendite di Bayer nel 2018. Credito: Bayer AG. Bayer ha registrato ricavi per 39,58 miliardi € (45,27 miliardi $), con ricavi combinati delle divisioni farmaceutica, della salute dei consumatori e della salute degli animali pari a 27,1 miliardi $. Le vendite della divisione farmaceutica sono aumentate del 3,1% a 16,74 miliardi € (19,15 miliardi $), mentre quelle della divisione salute dei consumatori sono diminuite marginalmente a 5,45 miliardi € (6,23 miliardi $). Bayer è una società di scienze della vita con sede in Germania con tre divisioni, che sono prodotti farmaceutici, salute dei consumatori e scienza delle colture e salute degli animali.

10. Eli Lilly and Co - quota di mercato 2,57%

Eli Lilly detiene la più grande quota di mercato nel settore farmaceutico. I ricavi di Eli Lilly nel 2018 sono aumentati del 7% rispetto all'anno precedente per raggiungere 24,55 miliardi $, la maggior parte realizzati negli Stati Uniti. Le vendite negli Stati Uniti sono aumentate dell'8% per un totale di 13,87 miliardi $, mentre i ricavi nei mercati al di fuori degli Stati Uniti sono aumentati del 6% a 10,68 miliardi $. L'aumento dei ricavi è principalmente dovuto all'aumento della crescita del volume ottenuto dai nuovi prodotti farmaceutici Trulicity, Taltz e Basaglar. Eli Lilly ha completato l'acquisizione di Loxo Oncology per 8 miliardi $ a febbraio 2019. L'acquisizione aveva lo scopo di rafforzare il portafoglio oncologico dell'azienda di farmaci di precisione. Fondata nel 1876, Eli Lilly and Co è una società farmaceutica con sede negli Stati Uniti specializzata in oncologia, bio-medicine e diabete.

Appendice 2. Fatturato realizzato dai 10 maggiori gruppi farmaceutici (GGF) e tasso di crescita annuo 2011/2018

GGF	*2019*	*2011*	*CAGR*
J&J	82,06	65	2,62%
Roche	63,85	45,21	3,91%
Pfizer	51,75	65,26	-2,54%
Novartis	47,45	58,57	-2,31%
Bayer	38,24	23,11	5,76%
Glaxo Sm	43,92	41,39	0,66%
Merck & Co	46,84	48,05	-0,28%
Sanofi	29,57	44,34	-4,40%
Abb Vie	24,56	18,79	3,90%
Abbott Lab	31,9	38,85	-2,17%

Appendice 3. Elementi per la progettazione di un'azienda biotech

1 – Conoscenze generali

Capacità di apprendimento e relazionale.

Integrazione di conoscenze interne con conoscenze esterne.

Motivazioni alla innovazione delle figure apicali della organizzazione.

Creazione di un sistema di valori interno e organizzazioneorientata al cambiamento.

Strutture di supporto (network, cluster, parchi scientifici, incubatori, agenzie di consulenza, investitori.

Approccio strategico: visione d'insieme della catena del valore.

2 – Analisi PESTEL

2.1 – Analisi PESTEL: descrizione

Si basa su alcune variabili del contesto che riescono a tratteggiare lo scenario esistente nell'ambiente in cui opera un'azienda per individuare quali possono essere rilevanti nel processo decisionale aziendale, nelle scelte strategiche e operative dell'impresa;

Il modello PESTEL va considerato come una parte delle analisi esterne per lo svolgimento di un'analisi strategica;

fornisce uno scenario di diversi macrofattori che l'azienda deve considerare.

Si tratta di un utile strumento strategico per interpretare la crescita o il declino del mercato, la posizione delle imprese, il potenziale e la direzione delle operazioni

2.2 – Ambiente esterno: esame di scenario PESTEL

Esaminare la posizione competitiva dell'azienda

Come si colloca l'azienda rispetto alla innovazione

Quali sono le opportunità e le minacce che si profilano nello scenario

Quali sono le risorse a disposizione: risorse fisiche di capitale, lavoro, risorse immateriali: conoscenze brevetti, immagine aziendale, brand, expertise, professionalità, livello di studio

Quali sono le competenze chiave disponibili e quelle che si possono acquisire col network

Quali sono i punti di forza e di debolezza della organizzazione

Quali sono le risorse/capacità che costituiscono punti di debolezza che occorre sviluppare

Quali sono le risorse finanziarie disponibili e il loro costo in riferimento al progetto/attività da sviluppare

Analisi SWOT e definizione della strategia

2.3 – Analisi PESTEL: variabili da considerare

Tecnologiche: tecnologie emergenti, combinazione tecnologie abilitanti e piattaforme, messa a punto della tecnologia in finzione della riduzione costi e ottimizzazione della qualità

Sociali: cambiamenti sociali, demografici, economici, stili di vita

Economiche: variabili economiche generali (PIL, valore aggiunto, bilancia commerciale, tassi di interesse, costo del denaro, tasso d'inflazione

Lavoro: Istruzione a più livelli, formazione professionale, specializzazione, dedizione, motivazioni, stimoli

Politiche: leggi, norme di sicurezza, politiche di regolazione del settore, altro

3 – Modello delle cinque forze di Porter

È uno strumento utilizzabile dalle imprese per valutare la propria posizione competitiva

Il modello si propone di individuare le forze (e di studiarne intensità ed importanza) che operano nell'ambiente economico e che, con la loro azione, erodono la reddività a lungo termine delle imprese

Tali forze agiscono con continuità, e, se non opportunamente monitorate e fronteggiate, portano alla perdita di competitività

L'analisi di queste forze permette all'impresa di delineare un quadro completo sulla posizione competitiva dell'impresa, di prendere decisioni strategiche, di stabilire i comportamenti e strategie da adottare rispetto le cinque forze

Nello schema di Porter viene individuata la capacità di un'impresa di ottenere risultati superiori alla media nel settore in cui opera

4 – Criteri di scelta dei modelli organizzativi

- individuare: obiettivi, vision, mission, traiettorie di sviluppo in funzione dei mercati e dell'ambiente

- l'organizzazione gerarchica, i centri decisionali, di controllo ed esecutivi da istituire nell'impresa:
- l'organigramma l'autorità e le mansioni da attribuire a ciascun responsabile di reparto;
- le relazioni formali da attivare fra i vari centri;
- le procedure di decisione, informazione, esecuzione per l'ordinato svolgimento della gestione
- analizzare il funzionamento del mercato: costi di transazione, inefficienze, relazioni di agenzia.
- scelta fra sviluppi verticali e orizzontali d'impresa e coordinamento relazionale
- scegliere fra singola impresa singola, societaria o network
- scelta fra struttura funzionale, divisionale, a matrice (per progetto)
- valutare l'estensione e l'efficienza del network
- scegliere fra relazioni formali e informali nelle collaborazioni interaziendali

5 – Analisi degli stakeholder

Clienti; Dipendenti; Azionisti; Finanziatori; Fornitori; Concorrenti; Comunità locale; Stato; Altri.

6 – Catena del valore

Un'organizzazione a catena è una struttura di governance che coordina 9 processi, di cui 5 primari e 4 di supporto. I processi primari sono quelli che direttamente contribuiscono alla creazione dell'output (prodotti/processi e servizi); i processi di supporto non contribuiscono direttamente alla creazione dell'output ma hanno un ruolo complementare nella realizzazione del progetto degli obiettivi, target, attività.

7 – Diagramma di Gantt

Il diagramma di Gantt è la rappresentazione grafica di un calendario di attività, utile al fine di pianificare, coordinare e tracciare specifiche attività in un progetto dando una chiara illustrazione dello stato d'avanzamento del progetto rappresentato; di contro, uno degli aspetti non tenuti in considerazione in questo tipo di diagrammazione è l'interdipendenza delle attività, caratteristica invece della programmazione reticolare, cioè del diagramma PERT. Ad ogni attività possono essere in generale associati una serie di attributi: durata (o data di inizio e fine), predecessori, milestone, risorsa, costo.

8 – Matrice swot

L'analisi SWOT è uno strumento di pianificazione strategica usato per valutare i punti di forza (Strengths), debolezza (Weaknesses), le opportunità (Opportunities) e le minacce (Threats) del progetto o impresa.

FATTORI INTERNI / FATTORI ESTERNI	Forze (S)	Debolezza (W)
Opportunità (O)	Strategie (SO)	Strategie (WO)
Minacce (T)	Strategie (ST)	Strategie (WT)

Appendice 4. Analisi finanziaria di un progetto di LP

Valutazione della convenienza dell'investimento con cash flow simulato a 30 anni a tassi di sconto variabili per incorporare il rischio previsionale. Investimento iniziale: 1,2 miliardi €.

Anni	*Costi*	*Ricavi*	*Ric - Costi*	*Valori scontati all'anno 0*			*Serie*	*Media*	*Dev st*	*CV*
				5%	*23%*	*35%*				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	-80,00	0,00	-80,00	-76,19						
2	-86,33	0,00	-86,33	-78,30						
3	-94,16	0,00	-94,16	-81,34						
4	-105,02	0,00	-105,02	-86,40						
5	-118,88	0,00	-118,88	-93,14						
6	-135,66	0,00	-135,66	-101,23						
7	-155,31	0,00	-155,31	-110,38						
8	-177,79	0,00	-177,79	-120,34			1-10			
9	-203,04	0,00	-203,04	-130,88			col. 4	-124,12	42,70	-0,34
10	-205,00	120,00	-85,00	-52,18			col. 5	-93,04	23,32	-0,25
11	-212,43	422,14	209,71		22,50					
12	-220,30	781,27	1066,51		93,40					
13	-228,54	1202,25	2173,31		155,36					
14	-237,13	1689,90	3550,11		207,17					
15	-246,00	2249,03	5216,91		248,53					
16	-255,11	2884,42	7193,71		279,75					
17	-264,42	3600,85	9500,51		301,60		11-19			
18	-273,86	4403,07	12157,31		315,06		col. 4	6250,24	5178,09	0,83
19	-283,41	5295,83	15184,11		321,22		col. 6	216,07	105,81	0,49
20	-293,00	6283,83	18600,91			43,37				
21	-302,59	7371,77	22427,71			38,62				
22	-312,14	8564,35	26684,51			33,94				
23	-321,58	9866,22	31391,31			29,48				
24	-330,89	11282,03	36568,11			25,37				
25	-340,00	12816,40	42234,91			21,64				
26	-348,87	14473,95	48411,71			18,32				
27	-357,46	16259,27	55118,51			15,40				
28	-365,70	18176,94	1000,00			0,21	20-30			
29	-373,57	20231,50	500,00			0,08	col. 4	25739,79	19397,47	0,75
30	-381,00	22427,50	200,00			0,02	col. 7	20,58	15,54	0,76
Totale				-930,38	1944,59	226,43				
VA						1240,64				
VAN						-0,36				
TIR				5%	22,50%	35,40%				

Domande

1) Analizzare il ruolo delle reti, network nei processi d'innovazione biotech
2) Quali sono le principali forme di collaborazione nelle reti e network
3) Quali sono le forme di organizzazione gerarchica
4) Quali sono i soggetti e i ruoli dell'agenzia
5) Perché i mercati imperfetti condizionano i costi di transazione
6) Quali sono le conseguenze dei costi di transazione sulla scelta della organizzazione
7) Come cambia la struttura gerarchica fra alleanze ed acquisizioni
8) Discutere il ruolo delle strutture di supporto allo sviluppo delle imprese biotech.
9) Partendo dalla classificazione delle imprese biotech discutere il ruolo delle varie tipologie nello sviluppo biotech.
10) Quali sono le variabili che evidenziano lo sviluppo biotech
11) Quale ruolo hanno i modelli relazionali nello sviluppo intelligente, inclusivo e sostenibile delle imprese biotech
12) Quali sono le caratteristiche dei primi 5 cluster biotech italiani. Qual è la loro vocazione alla internazionalizzazione
13) Descrivere le caratteristiche del cluster regionale FVG
14) Interazioni del cluster FVG nella regione e fuori regione. Quali linee di R&S per i prossimi 10 anni
15) Metodi di valutazione della convenienza all'investimento:
    a) metodo della attualizzazione dei redditi netti futuri. Quali sono gli strumenti di valutazione?
    b) portfolio: metodo del capital asset pricing model, valutazione del rischio

Bibliografia

Basile A., (2012), La gestione strategica delle innovazioni biotecnologiche: trade off fra integrazioni aziendali ed accordi interaziendali, Electronic Journal of Management, 1, 2012.

Becattini, G., a cura di (1987), Mercato e forze locali: il distretto industriale, Bologna, Il Mulino.

Dixon J., Dogan R. (2002), Hierarchies, Networks and Markets: Responses to Societal Governance Failure, Administrative Theory & Praxis, 24, 1: 175-196.

Knowledge Spillovers and Local Innovation Systems: A Critical Survey

Breschi,S., Lissoni, F., (2001), Industrial and Corporate Change, 10, pp 975–1005.

Capaldo, A., (2003) Alleanze Strategiche", SVILUPPO & ORGANIZZAZIONE", 199, pp. 31-54

Chesbrough H.W., Rosenbloom R.S. (2002), The Role of the Business Model in Capturing Value from Innovation: Evidence from Xerox Corporation's Technology Spin-Off Companies in Industrial and Corporate Change 11(3

Dixon J., Dogan R. Hierarchies, Networks and Markets: Responses to Societal Governance Failure. University of Plymouth, United Kingdom: JSTOR. Disponibile su https://www.jstor.org/stable/25611568

Dosi G., Teece D.J. 1998, "Organizational Competencies and the Boundaries of the Firm", in R. Arena, C. Longhi Eds, Markets and Organization, Springer.

Fama E., French K. (1993), Common risk factors in the returns on stocks and bonds, Journal of Financial Economics: 3-56.

Fama E., French K. (1995), Size and book-to-market factors in earnings and returns, Journal of Finance: 131-155.

Fama E., French K. (1996), Multifactor Explanations of Asset Pricing Anomalies", Journal of Finance: 55-84.

Fama E., French K. (2012), Size, value, and momentum in international stock returns", Journal of Financial Economics: 457-472.

Feenstra R.C. (1998), Integration of Trade and Disintegration of Production in the Global Economy, Journal of Economic Perspectives 12, 4: 31-50.
Fubini D., Pirce C., Zollo M., 2008. Fusioni e acquisizioni. Il ruolo dellaleadership. Milano: EGEA (ed. Or. 2007, Mergers: Leadership, Performance &Corporate Health, Palgrave McMillan).
Gereffi G., Humphrey J. e Sturgeon T., (2005). The governance of global value chains. Routledge.
Jones C.P. (2010), Investments – Principles and Concepts, John Wiley & Sons.
Krugman P. (1991a), Increasing returns and economic geography. Journal of Political Economy, 99: 483-49
Malecki E.J., Boyce D.E. (1985), Crossing the Great Divide" Environmental and Planning, 17, pp. 439.442 :
Malecki E.J. (1985), Industrial location and corporate organization in the high technology industry" Economic Geography61, pp 345-369
Menard, 1994 Optimal Incentive Contracts in the Presence of Career Concerns: Theory and Evidence Journal of Political Economy 100(3):468-505.
Osterwalder, A., Pigneur, Y., & Tucci, C. (2005). "Clarifying Business Models: Origins, Present, and Future of the Concept", Communications of the Association for Information Systems, 16, pp1-25
Penrose, E. T. 1959. "The Theory of the Growth of the Firm", . John Wiley & Sons
Pisano, G., (2006), " Science Business: The Promise, the Reality, and the Future of Biotech", Harvard Business School Press
Porter M. (1996), Competitive Advantage: Agglomeration economies and regional policy" International Regional Science Review, 19, pp 85-94
Poulain M., Herm A., Pes G.M. (2013), The Blue Zones: areas of exceptional longevity around the world Vienna Yearb. Popul. Res., 11: 87-108.
Williamson (1991), Comparative Economic Organization: The Analysis of Discrete Structural Alternatives" Administrative Science Quarterly, 36, pp 1-28,

Capitolo VIII
Modelli di business (MB)

Sommario. In questo capitolo viene affrontato lo studio del business inteso come strategia per valorizzare il potenziale economico della innovazione adattato al tipo di organizzazione aziendale. Il modello concettuale della catena del valore in un contesto di continua innovazione e le attività di ricerca si integrano strettamente con l'organizzazione dell'impresa e le attività di scambio senza soluzione di continuità. I modelli lineari sono integrati da schemi circolari, che giustificano l'aumento delle transazioni in un perimetro ampliato di attività biotech intraprese dai diversi stakeholder che partecipano alla catena del valore. La circolarità nelle modalità di trasferimento del valore, che integrano, in modo non gerarchico, i diversi anelli della catena (imprese, reti, i servizi, i contenuti e gli apparati) sono le novità delle piattaforme biotech. L'argomento viene trattato a livello metodologico col contributo dei due modelli di business più diffusi: il modello di Osterwalder e il modello di Abell, il primo costruito su nove blocchi che esaminano unitariamente gli elementi che possono decretare il successo di un'idea, progetto o attività. Abell propone una matrice tridimensionale con tre assi direzionali: clienti, tecnologia e funzioni d'uso, per quantificare l'area strategica di affari (ASA) che sottende il business di un'impresa. I casi di studio contribuiscono a evidenziare l'applicabilità dei modelli teorici e la loro capacità di sviluppare il business partendo dalla idea del prodotto finalizzata ad uno specifico contesto commerciale.

8.1 Introduzione

I modelli di business (MB) si diffondono nel settore biotech a partire dagli anni '80 quando la impresa biotech raggiunge uno stadio più evoluto: i) nella conversione delle conoscenze scientifiche sul DNA (rDNA, PCR, KET, HTS, NGS, CRISP, mRNA) in tecnologie ed applicazioni ii) nello sviluppo delle tecnologie informatiche e comunicazione (ICT); iii) nello sviluppo dei device digitali (internet, network, telefoni cellulari, personal computer, stampanti 3D, robot, cobot, Intelligenza artificiale, IoT, Cloud computing; iv) tecnologie bioinformatiche ed applicazioni); v) sviluppi delle nano-tecnologie e nano-materiali. Combinate assieme nelle tecnologie abilitanti rappresentano un formidabile avanzamento delle possibilità di sviluppare nuovi prodotti e processi bio-tecnologici suscettibili di sviluppare nuovi canali commerciali nelle aree delle applicazioni biotech rosse verdi e bianche. Il MB non va confuso con il business plan che è una elaborazione più strutturata del MB finalizzata alla realizzazione di un'idea o progetto con l'obiettivo di ottenere congrui finanziamenti per la realizzazione. Il MB persegue un approccio metodologico di elaborazione di

una proposta innovativa le cui priorità possono anche essere ricercate empiricamente attraverso una consultazione di gruppo (brainstorming e business model canvass) in cui i partecipanti esprimono il loro ordine di importanza rispetto a un dato oggetto della proposta La combinazione di diverse tecnologie nelle tecnologie abilitanti (KET) elaborate su piattaforme bio-informatiche hanno accelerato i flussi della conoscenza e la loro conversione in tecnologie sviluppate tramite reti di collaborazione fra stakeholder sparsi nel mondo. Si è anche accelerato il tasso d'innovazione biotech, con lo sviluppo di nuovi metodi diagnostici e terapeutici, nuove modalità di produzione di farmaci, prodotti agroalimentari, nutraceutici, nuovi processi industriali a base biologica. Le tecnologie abilitanti (KET) hanno modificato le strategie economiche, reindirizzando gli obiettivi tradizionali dell'impresa dalla massimizzazione dei profitti, obiettivo non più prioritario nella prassi (rimane nella teoria microeconomica) verso obiettivi di business in grado di catturare il potenziale economico della innovazione attraverso una serie congiunta di strategie aziendali, di mercato e finanziarie.

Le strategie sono orientate ad un approccio globale della catena del valore sviluppata orizzontalmente e verticalmente con uso di risorse materiali (fisiche) e immateriali (scienza, brevetti, beni strumentali) strategicamente rilevanti per l'innovazione.

Un'altra componente del progresso biotech (PbioTech) è lo sviluppo informatico che influenza il comportamento dell'impresa in modo duplice: da un lato facilita le interazioni in rete per conseguire consistenti vantaggi derivanti dall'accumulo di conoscenze complementari (Varaldo, 2003) e dall'altro accelera l'uso di dati ottenuti da esperimenti passando dall'analisi di campioni di limitate dimensioni all'analisi di popolazioni di soggetti che hanno permesso di ridurre l'errore statistico dell'analisi.[1] L'accelerazione dei flussi informativi reso possibile da tecnologie ICT ha accelerato l'effetto innovatore della RBV con accumulo delle conoscenze complementari atte a creare innovazioni radicali

[1] Il "mercato della conoscenza" consente di: i) sviluppare il portafoglio "discovery" in modo da presidiare diverse aree di ricerca e frazionare il rischio di insuccesso (attrition rate). I tassi di successo sono meno eclatanti di quanto atteso soprattutto nel settore farmaceutici: ogni 10.000 composti selezionati soltanto uno ottiene l'approvazione dalle autorità competenti (Ernst e Young, 2001); ii) migliorare l'efficienza delle attività di sviluppo mediante una precoce individuazione dei composti più promettenti per accelerare le fasi di sviluppo clinico. Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede mediamente dai dieci anni in su, di cui: il 40% (4 anni) richiesti per le sole attività di Discovery (fase pre-clinica); 45% (4,5 anni) per le attività di sviluppo (fasi clinica) ed il restante 15% (1,5 anni) per le attività di approvazione, registrazione e lancio (Muffato et al., 2003); iii) ,ottimizzare i tempi di accesso al "mercato della conoscenza"per ridurre i tempi necessari ad ottenere l'autorizzazione allo svolgimento dei tests clinici sull'uomo; iv) acquisire una base di conoscenze e di competenze biotecnologiche per riconfigurare il proprio business model. La domanda di "conoscenza" apre nuove possibilità di business: a) cedendo il brevetto e/o il portafoglio brevetti; b) cedendo i diritti di utilizzo del brevetto mediante licenza, c) incorporamento in un'altra società con operazioni di M&A; d) valorizzando in borsa il proprio capitale azionario; (Zucker et al., 1997; Baglieri, 2005).

e incrementali applicate a processi, prodotti e servizi biotech ed innovazioni organizzative con collaborazioni in rete estese a un numero crescente di partner e paesi. La bioinformatica, il management ed il networking rappresentano il PbioTech che influenzano la elaborazione di processi decisionali inerenti la gestione dell'innovazione, dei finanziamenti e del rischio. Il monitoraggio sempre più accurato dei comportamenti dei clienti ha consentito all'industria di focalizzare gruppi specifici di clienti su scala globale proponendo prodotti differenziati per tipologie di prodotto, canali e nicchie di mercato al fine di aumentare i profitti con vendite a prezzi differenziati secondo la capacità di controllo del mercato stesso. Le imprese hanno migliorato col web la capacità di misurare la redditività delle vendite in base ai clienti, di testarne la fidelizzazione durante il ciclo di vita del prodotto (lifetime value) e di adattare continuamente la propria strategia di vendita al mutamento delle preferenze del cliente stesso. Questa strategia ha il suo focus nella rappresentazione del valore per il cliente, nelle competenze distintive e nella cura della rete collaborativa. Gli adattamenti strategici indotti dal web sono la migliore gestione delle informazioni di mercato attraverso i database, l'integrazione nella catena del valore dei collaboratori che affiancano le più tradizionali strategie di segmentazione, di finalizzazione e di posizionamento sul mercato dell'impresa. La frammentazione della conoscenza nei vari settori biotech prodotta dalle piccole DBF ha creato delle opportunità per intensificare la collaborazione in rete fra imprese DBF e grandi imprese, con creazione di nuovi assetti organizzativi e nuove strategie competitive, basate su modelli mirati di business (MB). Il MB descrive i contenuti, la struttura e il governo delle transazioni tra un'impresa e i suoi stakeholder con i quali crea e trasferisce valore ai clienti, generando profitti dalle innovazioni delle attività svolte[2]. Il MB rappresenta un utile strumento di pianificazione strategica per finalizzare la innovazione tecnologica, ai rapporti di scambio con i clienti, allo sviluppo delle strategie di mercato sull'area target. Compito del MB è di dimostrare attraverso i costi ed i ricavi la sostenibilità economica dell'innovazione attraverso l'acquisizione del vantaggio competitivo. Le tre fondamentali caratteristiche del MB sono: i) ripetibilità (riproducibile) come quantità e durata nel tempo); ii) scalabilità (il MB viene tarato su una dimensione base di attività produttiva che è possibile moltiplicare anche nell'arco di un sol giorno tramite collaborazioni in rete; iii) profittabilità (capacità di monetizzare l'idea rispondendo a bisogni espressi e inconsci del cliente) o alla pressione esercitata sulla popolazione e sui politici di emergenze in grado di causare non solo patologie preoccupanti per la loro gravità ma per le ricadute economiche direttamente o indirettamente causate

[2] Per approfondimenti: https://alessandrobaglieri.com/business-model-caratteristiche-modello-di-business/Copyright © AlessandroBaglieri.com

da esse. L'innovazione tecnologica è importante ma non è sufficiente a garantire il successo del business se non vengono sviluppate tutte le attività inerenti gli stadi di filiera: a) nelle componenti tecnologiche (piattaforme), b) organizzative (modelli gestionali di filiera e catena del valore), c) nelle strategie di business: prodotto, ciclo di vita, mktg mix (Chesbrough, 2007). In secondo luogo la sola innovazione tecnologica non garantisce il successo dell'impresa biotech per diverse ragioni. Il ritmo delle innovazioni ha accelerato il ciclo di vita del prodotto e la sua obsolescenza determinando un aumento dei costi di R&S. La crescente importanza della componente finanziaria a causa del mutato contesto di mercato e dei cambiamenti organizzativi indotti dai modelli "a catena" l'elevato rischio dell'innovazione a seguito di imponenti investimenti sono molto più complessi da gestire. Nel biotech eventi quali le oscillazioni dei mercati, la volatilità dei prezzi, le oscillazioni del mercato azionario (IPO), le operazioni di M&A ed altri eventi hanno acquisito come determinanti del valore un'importanza anche superiore alle innovazioni biotecnologiche e solo poche imprese si sono dimostrate capaci di sostenere le conseguenze di questi mutamenti di scenario. I pochi casi di successo sono rappresentati dagli 'early entrants' che si sono trasformati in imprese o gruppi verticalmente integrati in grado di coordinare l'insieme delle funzioni di ricerca, sperimentazione, produzione e marketing necessarie per realizzare un business di successo. Alcune dei motivi che giustificano gli insuccessi in diversi settori biotech sono: i) modelli di business delle imprese biotech non adeguati alla complessità ed alle specifiche caratteristiche della filiera biotech. Occorre una capacità previsionale che solo pochi soggetti possiedono per mettere a punto filiere di lunga durata per la messa a punto di un prodotto tipo farmaco, antivirale, sementi agricole performanti, altri prodotti della chimica verde; ii) il settore richiede tempi e procedure più complesse rispetto altri settori industriali per monetizzare l'idea innovativa e convertirla in attività di business profittevole; iii) le ricerche sul rapporto gene-proteine e sul funzionamento dei geni sono ancora in larga parte sperimentali; la riprogrammazione dei geni richiedono molti tentativi per applicazioni utili; iv) rischi elevati di fallimento negli stadi cruciali di sviluppo di un farmaco (stadi: preclinico, clinico, scale up, approvazione e commercializzazione); iv) eccesso di specializzazione che causa la disintegrazione verticale con problemi di comunicazione e di coordinamento fra imprese; v) caratteristiche cumulative del progresso biotecnologico che rendono necessario investimenti elevati in personale, tecnologie ed attrezzature; vi) la complessità numerica delle strutture biologiche richiede di trattare elevate quantità di dati dell'ordine de svariati petabytes (Malerba e Orsenigo, 2002; Nelson e Winter, 1982).

8.2 Descrizione delle strategie di business

La scelta del MB implica una strategia che Mintzberg (1978) definisce «l'insieme di decisioni, azioni e relazioni finalizzate al raggiungimento di obiettivi programmati» attraverso un percorso evolutivo, irregolare e discontinuo che procede per soste ed accelerazioni (fits and starts). L'attuazione della strategia di business richiede una organizzazione da parte di un soggetto la cui strategia è finalizzata a conseguire obiettivi economici da attività strutturate. Il suo funzionamento è assicurato dalla interazione fra quattro componenti: i) il nucleo operativo composto da soggetti delegati a svolgere compiti operativi che concorrono al raggiungimento degli obiettivi della organizzazione; rappresentano l'organo direzionale e sono i manager dell'azienda. Il management è delegato a svolgere le funzioni di direzione, coordinamento, verifica dei risultati e di elaborazione delle strategie a breve termine; ii) la dimensione costituita dai dipendenti distribuiti fra stabilimenti, reparti o divisioni; svolgono compiti di routine in base a direttive impartite dalla direzione; iii) la tecnostruttura: composta dalla combinazione fra risorse materiali, immateriali ed umane combinate opportunamente per realizzare gli obiettivi e le attività previste, in continua evoluzione dietro spinta del PT; iv) le strategie di pianificazione delle attività e delle risorse per conseguire gli obiettivi pianificati nel BP e LP. Pertanto prima di entrare nell'analisi più approfondita dei modelli di business è opportuno esaminare gli elementi sui quali viene strutturata la strategia di business. Il business è lo stadio finale della catena del valore che permette di monetizzare le attività che concorrono alla produzione: logistica, produzione, marketing, R&S. Il successo dipende dalla organizzazione economica dell'impresa e dalle caratteristiche del mercato in cui il prodotto viene inserito. Sul primo aspetto occorre considerare le ricadute economiche del processo di integrazione verticale il cui scopo è il controllo degli stadi della filiera secondo opportune forme di governance per ridurre inefficienze e conflitti. Quando il mercato è in una fase espansiva, genera risorse che i grandi gruppi usano per integrare gli stadi di filiera con acquisizioni per rendere più facile la realizzazione di nuovi progetti e ridurne il rischio di fallimento. Se le prospettive di mercato sono incerte, aumenta il rischio delle attività d'impresa e cresce l'interesse a sviluppare nuovi sbocchi con la innovazione tecnologica rivolta alla creazione di nuovi prodotti attraverso collaborazioni esterne con nuovi partner in "outsourcing". Scambi di risorse immateriali e finanziamenti consentono di sviluppare le complementarità della catena produttiva senza ricorrere a processi verticali molto vincolanti sotto il profilo organizzativo. Questa espansione orizzontale è stata praticata da molte imprese biotech e sono fra i maggiori responsabili della creazione dei cluster responsabili della vivace crescita biotech. Il secondo punto rilevante per le strategie di business sono le fonti a cui attingere per ampliare le conoscenze

sui mercati futuri. Si individuano quattro componenti che concorrono a chiarire lo scenario piuttosto incerto relativo la realizzazione e vendita di un nuovo prodotto: i) mercati imperfetti, a causa di asimmetrie informative che danno luogo a comportamenti di "free riding" con giochi opportunistici; ii) risorse specializzate non riciclabili in altre attività d'impresa, iii) le conoscenze tacite costituenti il patrimonio di un'impresa e le modalità di condivisione nell'ambito di un network ristretto; iv) la protezione della conoscenza esclusive con brevetti e modalità di cessione a terzi. In questo contesto si dispone di un vasto repertorio di strategie che condividono uno o più delle componenti menzionate e suggeriscono le preferenze per diversi modelli di business. Si possono riassumere i quattro principali cambiamenti che hanno condizionato la scelta dei MB delle imprese biotech:

1) metodi e strumenti di ricerca (rDNA, PCR, HTS, NGS, CRISP, chimica combinatoria, genomica, progettazione farmacologica basata sulla struttura molecolare, altro);
2) scoperta di nuovi meccanismi di azione o bersagli (angiogenesi, RNAi, azione antigenica-anticorpi, antigeni, antivirali, altro);
3) creazione di nuovi composti: MAbs, cellule immunitarie, antivirali, nuovi antibiotici, proteine...);
4) sviluppo di nuove modalità di trattamento e mercati terapeutici (terapia genica, vaccini antitumorali personalizzati, altro). Nella tab 8.1 vengono illustrate le combinazioni fra strutture tecnologiche e caratteristiche di mercato: le sedici combinazioni possibili rappresentano le diverse opzioni di scelta del MB.

Tabella 8.1. Scheda per la verifica delle interazioni fra tecnologie e mercati nella scelta del MB

	Mercati			
Tecnologie	*Asimmetria informativa*	*Risorse specifiche*	*Conoscenza tacita*	*Protezione brevetti*
Metodi e strumenti di ricerca				
Meccanismi di azione o bersagli				
Creazione di nuovi composti				
Nuove modalità di trattamento				

Rapporti fra partecipanti. L'aspetto relazionale è fondamentale in un settore dove il flusso di informazioni derivanti dalle attività di ricerca e di sviluppo tecnologico è continuo, pertanto, è strategico l'inserimento in un network attraverso i quali i diversi partners possono interagire nella co-creazione di innovazione da utilizzare nel MB. Supporta questo approccio il concetto di complementarità dell'"Open Business Model" (OBM) ampiamente sperimentato nel contesto biotech. L'OBM viene applicato dalle imprese che sono propense a cre-

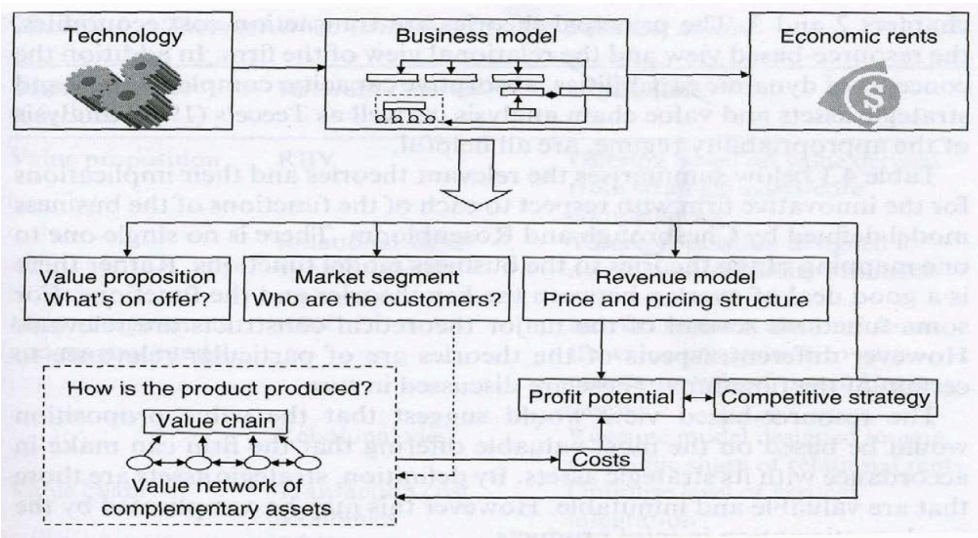


Figura 8.1. Rappresentazione del MB di Osterwalder: tecnologie, strumenti, organizzazione e risultato economico finale

are innovazione attraverso condivisione di risorse con interazioni esterne in cooperazione con altre imprese. Partendo da queste premesse Cheesbrough e Rosembloom (2002), propongono una definizione di MB funzionale alle "scelte strategiche aziendali" basata su un minimo di sei componenti: i) proposta di valore elaborata sulla configurazione della catena del valore; ii) definizione del segmento di mercato a cui mira la strategia commerciale; iii) analisi del consumatore/cliente target; iv) individuazione della struttura dei costi e flussi di ricavi; v) posizionamento dell'impresa nel network delle relazioni esterne; vi) intensità della concorrenza. Queste componenti delineano la strategia competitiva che verrà descritta esaustivamente nel "MB Canvas" di Osterwalder (2009) elaborato secondo una visione strategica di business management articolato in blocchi che descrivono: che comprende: l'insieme dei prodotti e processi disponibili all'impresa, la diversificazione dei prodotti/processi, la proposta di valore, le tecnologie, le modalità di produzione adottabili, i clienti ed i fornitori che si possono raggiungere e la loro forza di mercato, i canali di mercato, le modalità organizzative sia interne della filiera, che esterne della rete, gli obiettivi dati dai flussi di ricavi e costi che sono la fonte di valore e creano il vantaggio competitivo per l'impresa (Osterwalder et al., 2005). Il MB, elaborato sulle caratteristiche della impresa, rappresenta la finalizzazione della proposta di valore agli stakeholder di riferimento: fornitori, azionisti, clienti privati e pubblici, concorrenti, altri soggetti portatori d'interessi privati e pubblici. Viene strutturato a blocchi, ognuno dei quali svolge delle attività funzionali alla proposta di valore.

Il progresso in ambito informatico ha contribuito a realizzare soluzioni ICT sempre più versatili ed economiche facilitando lo sviluppo del network costituito fra i diversi soggetti per migliorare la qualità del bene in funzione del cliente, riducendo i costi di coordinamento e di transazione. Nella progettazione del MB sono due gli aspetti da considerare con attenzione: l'architettura del sistema di attività (design) e le fonti di creazione del valore (temi di design). Il primo descrive come l'impresa decide di operare in merito a contenuto, struttura e governo; i temi di design invece, rappresentano i vari aspetti che possono assumere l'insieme di attività quali ad esempio l'originalità, l'efficienza e la complementarità. Un esempio sono le scelte nella determinazione dei prezzi che comportano ricadute: a) a livello di mercato per i volumi di vendita, il cash flow, le reazioni dei concorrenti, il posizionamento nel canale di mercato o il segmento di clienti; b) a livello di decisioni aziendali poiché il prezzo influenzerà il volume di produzione quindi l'utilizzo degli impianti, le economie di scala e scopo, la produzione in proprio o l'outsourcing, il modello organizzativo dell'impresa.

8.2.1 Contesto produttivo

Le caratteristiche del contesto produttivo elencate di seguito influenzano le decisioni di governance o di reperimento di risorse complementari nella scelta del business:

1) prossimità geografica delle imprese connesse in rete nella configurazione cluster;
2) trasferimento di conoscenze scientifiche. La catena di trasferimento della innovazione parte dai da centri dedicati di ricerca alle imprese tramite costituzione di start up e spin off;
3) rischio del capitale investito e potenziali profitti per imprese di successo;
4) trasmissione del contenuto immateriale di conoscenza scientifica e tecnologica incorporata nei prodotti/processi biotech realizzati;
5) importanza dei brevetti nella difesa della proprietà intellettuale;
6) disponibilità di finanziamenti a lungo termine specie in campo medico e farmaceutico;
7) elevata propensione al networking per scambi di risorse materiali e soprattutto immateriali;
8) dicotomia fra grande e piccola impresa biotech;
9) scelte opportunistiche di cooperazione fra imprese: alleanze, forme ibride, integrazione verticale;
10) dipendenza dai provvedimenti istituzionali sull'uso delle biotecnologie;
11) settore salute in forte espansione con elevata domanda di farmaci e cibi nutraceutici;
12) altri settori come l'agroalimentare l'ambiente offrono prospettive di sviluppo interessanti.

8.2.2 Coordinamento

Nella industria biotech possiamo identificare tre modalità di coordinamento dei modelli di business: i) MB di prima generazione biotech orientati al prodotto realizzato secondo un modello di integrazione verticale completa tipo FIPCO; ii) modelli di 2ª generazione basati sullo sviluppo orizzontale di piattaforme finalizzate a realizzare beni e servizi per le imprese ceduti attraverso licenze; iii) modelli ibridi di 3ª generazione che uniscono le caratteristiche del primo e del secondo modello con integrazione meno vincolanti e maggiore autonomia concessa alle DBF che implementano innovazioni basate su piattaforme flessibili per ampliare gli sbocchi di mercato. Il modello di business proposto da Chesbrough e Rosenbloom (2002), è un modello misto che coinvolge la rete di imprese che dispongono di stock di risorse materiali e immateriali impiegate nello svolgimento delle attività "core" mentre alcune fasi del ciclo produttivo costituiscono le risorse complementari provenienti dall'esterno. Quest'ultime sono spesso risorse immateriali di conoscenze utili a progredire nella ricerca di servizi condivisi su piattaforme che concorrono a formare il sistema di valore dell'impresa.

8.2.3 Classificazione dei MB per estensione

Di seguito vengono descritti i principali modelli, diffusi in ambito biotech, in funzione di: tipi di innovazione, modello di network, tipo di organizzazione, modalità di finanziamento e ripartizione dei rischi. Il MB può essere realizzato secondo qualunque proposta di valore e per qualsiasi progetto venga elaborato. In secondo luogo la scelta di un MB comporta la necessità di descrivere nel dettaglio l'organizzazione alla quale farà riferimento, la identificazione delle attività che generano il valore, le risorse necessarie e gli attori coinvolti. Dalla descrizione precedente delle variabili e dei blocchi componenti il MB vengono ipotizzati i seguenti sei modelli di business che rispondono ad una vasta serie di esigenze delle imprese biotech.

8.2.3.1 MB1 – Modello di business verticale progressivo

Questo modello di business si riferisce alla filiera il cui scopo è "andare in profondità" negli stadi di elaborazione del prodotto che come nel caso del settore farmaceutico hanno lunghi cicli di vita (dieci anni per la sola fase sperimentale e di approvazione). Per il coordinamento degli stadi si fa riferimento a diversi modelli organizzativi, dal mercato alla organizzazione gerarchica a seconda delle caratteristiche del mercato. Il MB prevede la realizzazione di contributi ai diversi livelli della filiera dove vengono realizzati prodotti/servizi intermedi forniti da altre imprese. Nel modello di business verticale, ogni impresa coinvolta svolge un ruolo subordinato rispetto alla impresa proprietaria a cui

spetta il coordinamento dell'intero processo di filiera ed è responsabile della distribuzione del valore ai partner. Ad esempio in un bio-processo, il fornitore di materie prime, il preparatore di terreni di coltura cellulare, le imprese che forniscono microorganismi o enzimi di fermentazione/produzione, le imprese che eseguono la lavorazione vera e propria, le imprese di stoccaggio e confezionamento, le imprese commerciali e di servizi vari sono legate da rapporti di complementarità. La peculiare caratteristica di questo modello di business verticale è che ciascuna impresa accetta di apportare il proprio input nella catena del valore, secondo accordi sottoscritti o taciti e riconosce l'autorità di un soggetto proprietario responsabile del coordinamento della catena e della redistribuzione del valore ai partner. Nella figura seguente vengono rappresentati diversi modelli ad IV progressiva nel settore farmaceutico.

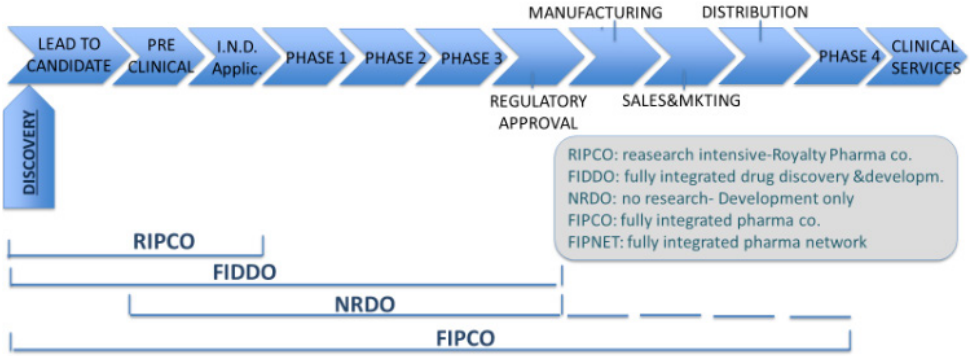


Figura 8.2. Modello di business a integrazione verticale progressiva della catena del valore farmaceutica

8.2.3.2 MB1 – Integrazione verticale completa (FIPCO- Frulli Integrated Pharmaceutical Company)

Questo modello adottato dai GGF quali Genentech e Amgen ha dominato il primo periodo di sviluppo industriale biotech. L'impresa leader che integra la filiera esercita il coordinamento ed il controllo di tutte le fasi di sviluppo della filiera: ricerca di base, ricerca applicata, sviluppo del prodotto, protezione dei diritti di proprietà intellettuale, approvazione e commercializzazione. Essa adotta un business opportunistico di tipo blockbuster con investimento incrementale sui farmaci ad altissimo potere di penetrazione commerciale. Tale modello nel tempo è stato sostituito da organizzazioni più flessibile, quali la FIPNet (Fully Integrated Pharmaceutical Network) che assume che le strategie di business dell'impresa nelle aree terapeutiche più promettenti ma anche più complesse dal punto di vista tecnologico ed organizzativo siano implementate tramite collaborazioni in partnership con soggetti esterni a cui sono affidate in outsourcing le funzioni che l'impresa non è in grado di svolgere per mancanza

di risorse o costi eccessivi per migliorare l'efficienza della organizzazione e ridurne i costi di gestione. La VIPCO (Virtual Integrated Pharma Company) prevede una ulteriore specializzazione delle attività e la loro integrazione in una organizzazione funzionale che prevede l'intervento della CRO nella offerta in outsourcing dei servizi fondamentali dalla ricerca al marketing. Secondo l'approccio resource based view l'impresa DBF sviluppa il core delle attività di R&S ed esternalizza alla CRO le attività di supporto. Il GGF integra queste imprese e le coordina verso il raggiungimento degli obiettivi fondamentali della filiera: massimizzazione del valore aggiunto, riduzione dei costi di transazione, leadership di mercato, finanziamenti a lungo termine. Ad ogni impresa partner vengono assegnate: attività, risorse, tempi, costi, milestone e deliverable pe sviluppare una parte del progetto. Nel modello verticale FIPCO il proponente del progetto finalizza il prodotto alla commercializzazione per realizzare l'intero valore, pertanto, la FIPCO rientra nella categoria di "modello di business del produttore integrato ", (OCSE, analisi di sviluppo della biotecnologia industriale) perché cattura attraverso il network le innovazioni nascenti e crea rapidamente il valore della catena. La strategia è giustificata dalle risultanze del percorso di innovazione sul territorio. Ne è un esempio la regione Friuli-Venezia Giulia, che nell'ambito della Strategia di Specializzazione Intelligente Smart Health per il quinquennio 2015-2020, ha individuato quattro traiettorie di sviluppo tecnologico, ricerca ed innovazione: biomedicale, informatica medica e bioinformatica, terapie innovative e Ambient Assisted Living. Questa strategia si propone di sviluppare farmaci biotecnologici o bioinformatici personalizzati, tramite sviluppo di piattaforme biotecnologiche avanzate, nonché la produzione dei biomateriali eventualmente prodotti utilizzando scarti di altri cicli produttivi[3] e la realizzazione di servizi avanzati di supporto a queste produzioni. Dall'analisi combinata degli elementi di forza del territorio, emergono le leve della innovazione quali eccellenza scientifica e della formazione, elevata capacità innovativa, numerosità delle imprese del settore manifatturiero in grado d'interagire con il settore biotech. Il modello FIPCO ha subito delle modifiche con l'evolversi delle PMI biotech del tipo DBF e Platform companies e imprese di servizi in grado di sviluppare in completa autonomia parti importanti del progetto, sviluppando rapporti molto meno vincolanti con i grandi gruppi farmaceutici (GGF) che nel campo farmaceutico fungevano da impresa leader. Sono così apparsi modelli di piattaforme tecnologiche e di produzione ibrida secondo varie soluzioni di coordinamento meno vincolanti del FIPCO presenti anche nella esperienza biotech italiana (Nosella et al., 2006).

[3] Un esempio è il progetto whey grain che utilizza il siero di latte derivante dalla caseificazione per produrre biopolimeri biodegradabili per l'industria delle plastiche.

8.2.3.3 MB2 – Modello di business a sviluppo orizzontale

Questo modello di business prevede lo sviluppo di relazioni orizzontali basate per la maggior parte sulla concessione di licenza o vendita dei prodotti/servizi derivati. La finalità è generare valore dai processi di R&S di altre imprese, attraverso la diminuzione dei costi, la realizzazione di bio-farmaci, l'organizzazione ed il trattamento delle informazioni su larga scala. Il modello di piattaforma è molto popolare perché consente ad un'impresa che realizza prodotti veramente innovativi per un lungo periodo di tempo di autofinanziarsi con i ricavi delle licenze. Tramite il network orizzontale tipico dei cluster vengono sviluppate tecnologie finalizzate a migliorare il processo di R&S nella fase di discovery del prodotto usando strumenti dedicati tipo kit di rilevamento, bio-indicatori specializzati, apparecchiature monouso, piastre per array specifici o software dedicati alla modellizzazione proteica e al trattamento dati. Tale modello è focalizzato su innovazioni prevalentemente incrementali con accordi di cessione di licenza ad altre imprese. Le imprese che collaborano secondo questo modello sono generalmente fornitrici di servizi (OCSE). Importante è mantenere l'esclusività dei prodotti proteggendoli dagli imitatori in grado di cedere prodotti simili a prezzi inferiori.

8.2.3.4 MB3 – Modello di business sviluppato su piattaforma

Agli inizi dell'era Biotech, fra il 1990 e il 2000 il modello di business si è diffuso per supportare le nuove innovazioni disruptive causate dall'avvento delle nuove tecnologie derivate dall'rDNA e proposte dagli scienziati pionieri, che non volevano cedere l'idea o il prototipo o il brevetto prima che non fosse stato realizzato l'intero ciclo produttivo per catturarne il potenziale valore commerciale. L'esperienza ha dimostrato che l'industria è diversa dal laboratorio: la complessità, la onerosità e la rischiosità della produzione biotech richiedono competenze gestionali spesso assenti nel profilo dello scienziato. È cresciuta la complessità della filiera: i tradizionali modelli lineari sono oggi integrati da schemi multi-dimensionali per integrare diverse tecnologie gestiti da sistemi di calcolo di elevata potenza. Ne è derivato un aumento delle transazioni che hanno ampliato i confini delle attività svolte dai diversi stakeholder nei confini della PMI, coinvolgendo imprese integrate in rete. Si sono diffusi elementi di circolarità nelle modalità di trasferimento del valore, con meccanismi di scambio che coinvolgono, in modo paritario e non gerarchico, i diversi anelli della catena del valore (reti, servizi, contenuti ed apparati delle tecnologie abilitanti). I modelli non lineari richiedono la presenza di un sistema relazionale definito ecosistema biotech, funzionante su piattaforme configurate su specifiche catena del valore e su scambi in rete di beni fisici e immateriali. La piattaforma è definita un connettore di relazioni complementari che identificano un hub in cui si sviluppano le attività di diversi soggetti d'impresa portatori di competen-

ze diversificate utili alla funzionalità di questo sistema composito di attività e relazioni. La capacità delle piattaforme di essere rappresentativa nella struttura dell'industria biotech dipende da: i) natura modulare dei beni e servizi che richiedono la disponibilità di diverse funzioni: tecniche, laboratori, apparecchi di misura, interfacce di comunicazione, servizi di supporto vari); ii) facilità di combinazione dei moduli in forme flessibili di aggregazione e scalabili; iii) natura complementare delle attività: ciascuna di esse sviluppa sinergie dalla unione con altre attività. Il potenziamento della catena a fini di business in alcuni casi avvia coalizioni fra imprese biotech: Genentech e Chiron si sono alleate con GGF mentre Amgen, ha proseguito una linea di sviluppo autonomo senza cedere il proprio know how a gruppi acquirenti. Il modello di business a piattaforma si è diffuso nel biotech perché ha generato in molti casi redditi da prodotti innovativi per il periodo di durata del brevetto ottenuti da attività di licensing, dalla vendita di servizi di consulenza, dall'attività di co-development e co-research. Questi modelli di business incardinato su piattaforme hanno assunto diverse configurazioni a seconda delle caratteristiche della catena e delle imprese coinvolte. MB da imprese "content oriented" propongono prodotti frutto delle attività delle DBF content specializzate nella realizzazione di prodotti lungo l'intera catena del valore; nella realizzazione di principi attivi farmacologici, o prodotti e servizi innovativi o sviluppo di prodotti e servizi complementari. In questo caso l'impresa produce e vende per esempio servizi di consulenza per kit di rilevamento diagnostico che utilizzano bioindicatori mirati, ovvero apparecchiature monouso uniche come piastre per array specifici o software per un uso specifico per la modellazione delle proteine. Il MB perseguito dai GGF si basa su tre strategie: i) diversificazione del portafoglio prodotti per un dato mercato sfruttando le economie di scopo procurate dalle diverse applicazioni della piattaforma (Cockburn e Henderson, 2001)[4]; ii). La combinazione di diverse tecnologie, rDNA, MAB, mRNA chimica combinatoria, applicazione delle scienze omiche, sequenziamento rapido hanno consentito di potenziare esponenzialmente i risultati di attività di laboratorio per una ricerca mirata di più farmaci fra cui individuare quello più efficace rispetto al target; iii) innovazione attraverso un network di collaborazioni interne ed esterne ripartendo le attività fra R&S, tecnologie, finanza, e-business…

[4] Oggi le tre piattaforme di sequenziamento di rapido nuova generazione (NGS) di maggiore impatto sono la 454 della Roche, il Solexa dell'Illumina ed il Solid dell'Applied system. Le tecnologie di sequenziamento (NGS) di nuova generazione promettono di trasformare la ricerca sul cancro ed altre patologie migliorando la nostra comprensione sui meccanismi patologici e migliorando significativamente la rilevazione, la diagnosi e il trattamento di queste malattie. La piattaforma offre un'ampia gamma di opzioni per il tipo di dati di Next Generation Sequencing (NGS) che è possibile analizzare e il tipo di metodi che è possibile applicare. Il modulo NGS è un'aggiunta al modulo di base ed è disponibile tutta la funzionalità del modulo di base. Al centro dell'analisi dei dati NGS c'è il browser genomico altamente interattivo e flessibile con opzioni di filtraggio dinamico uniche.

8.2.3.5 MB4 - Strategie di business della start up

Una giovane impresa biotech deve affrontare diversi problemi nella sua evoluzione dalla fase iniziale di seed ai round di finanziamento A, B, C, fino alla fase finale di IPO. Una tipica "piattaforma biofarmaceutica con proprietà intellettuale protetta (PI) può essere generalizzata ad una vasta gamma di progetti di R&S avviati per la ricerca di un farmaco efficace. Useremo esempi applicati alle terapie proteiche ed alla realizzazione di farmaci mirati tramite piattaforme che sviluppano servizi e ricerche a livello molecolare per la scoperta di farmaci computazionali, terapie geniche, terapia RNA, cellule staminali. Altre piattaforme sviluppano nuovi approcci sulla patofisiologia della malattia e conoscenze sui bersagli farmacologici. I problemi che la start up deve affrontare nella messa a punto di una piattaforma sono relativi a: scelta di partner tecnologici, creazione di risorse, sviluppo e commercializzazione di nuovi prodotti certificati, approvati e protetti da brevetti.

1) Scelta di partner tecnologici: una volta che il progetto scientifico-tecnologico si è evoluto ed è in grado di evidenziare un potenziale commerciale, la start up può cedere in licenza la piattaforma ad una GGF che a sua volta la utilizzerà su scala industriale per sviluppare e commercializzare i prodotti biotech. Questa è la via più celere per sfruttare i vantaggi commerciali della piattaforma.[5] Il partner rappresentato dal GGF si fa carico dei rischi finanziari di un eventuale fallimento. La start up viene compensata con i ricavi da licenza della tecnologia, dei servizi erogati e del raggiungimento dei traguardi intermedi preclinici ottenuti in un periodo relativamente breve (2-3 anni) indipendentemente dal fatto che il progetto sia in grado di sviluppare un prodotto farmaceutico approvato. Le pure tool e le component model sono imprese technology-oriented (CRO) che sviluppano uno standard all'interno di una specifica applicazione IT e che combinano competenze interne con reti di conoscenze esterne. Esempio: la Confo Therapeutics ha sviluppato uno spin off nel 2015 e nel 2017 ha firmato i suoi primi due accordi di partnership tecnologica con Lundbeck e Roche rispettivamente.
2) Investimenti con risorse proprie e cessione di licenze a partner: la piattaforma viene creata per sviluppare prodotti biotech e farmaceutici targettizzati da cedere in esclusiva ai GGF che saranno responsabili del completamento degli studi clinici in fase successiva, del potenziamento della produzione, dell'approvazione normativa e della commercializzazione[6]. proprietarie vale a dire molecole di farmaci candidati nel caso di terapie proteiche, prototipi formulati in forme di dosaggio nel caso di consegna mirata di farmaci. Una

[5] Confo Therapeutics è uscito dal mondo accademico nel 2015 e ha firmato i suoi primi due accordi di partnership tecnologica con Lundbeck e Roche rispettivamente nel 2017.

[6] Un buon esempio è l'accordo fra Alligator Bioscience e Johnson & Johnson Innovation.

volta dimostrata la relativa prova scientifica del concetto per ciascuna risorsa, tale risorsa viene quindi concessa in licenza esclusiva a un GGF che a sua volta sviluppa il prodotto per l'approvazione normativa e la successiva commercializzazione. Un vantaggio chiave di questo MB rispetto alla partnership tecnologica è il maggiore rendimento degli investimenti in caso di successo. Se per il prodotto viene ceduta la licenza, si può ottenere una forte commissione iniziale, sostanziali pagamenti al completamento di specifiche fasi cliniche e approvazione normativa con significative provvigioni a doppia cifra sulle vendite future dei prodotti. In alternativa, per ridurre rischi ed oneri finanziari delle suddette opzioni, è possibile collaborare e co-creare con dei GGF con che possiedono risorse complementari. Con le quali proseguire fino alla concessione di licenze in proprio o in partnership basate sulla condivisione dei costi e rischi.

3) Sviluppo e commercializzazione di prodotti biotech: prevede lo sviluppo di tutti gli stadi della filiera farmaceutica da parte di una impresa. Tramite la piattaforma, è possibile, per una piccola start up biotech o un partner accademico sviluppare anche in collaborazione con un GGF un progetto farmaco. Ovviamente questa opzione è molto attraente sotto il profilo dei guadagni ma richiede competenze diversificate nelle diverse fasi di R&S, stadio pre-clinico, sviluppo clinico messa a punto del sistema di produzione su scala industriale, approvazione della normativa, trattative sui rimborsi dei pagatori, approvazione, gestione del marchio commerciale e promozione delle vendite. Il vincolo del finanziamento può essere superato diversificando le fonti di possibili finanziatori fra cui si annoverano: business angel, venture capital, crowd-funding, partenariati tecnologici storici, contratti di out-licensing ed altro. La maggior parte delle imprese biotech che adottano questo approccio tendono a mitigare l'esposizione finanziaria e le lacune nelle competenze, sviluppando alleanze strategiche finalizzate a rafforzare il co-sviluppo e il co-marketing. Un numero crescente di imprese start up impegnate nella fase di ricerca utilizzano un modello di business ibrido che combina gli approcci di business numero due e tre[7]. L'impresa DBF che ha creato l'innovazione sviluppa una partnership verticale con un grande gruppo farmaceutico per commercializzare il prodotto e la fornitura di altri servizi fra cui tutela dei brevetti e concessione di licenze. Una volta che la DBF è in grado di contribuire in modo affidabile allo sviluppo del progetto di ricerca, allo stadio più opportuno del suo avanzamento, può monetizzare i risultati delle scoperte,

[7] Aziende come Amgen (AMGN), Biogen (BIIB), Celgene (CELG) e Regeneron (REGN) hanno stipulato partnership o accordi di collaborazione con altre società biotecnologiche e GGF per condividere il rischio e i benefici della scoperta di nuovi farmaci. Intec Pharma offre partenariati per applicare la propria piattaforma di consegna di farmaci e sviluppa le proprie risorse farmaceutiche con la propria piattaforma per farmaci già affermati.

concedendo in licenza la propria piattaforma tecnologica, fornendo servizi richiesti per lo sviluppo ulteriore del progetto. Questo accordo comporta guadagni da cessione della licenza, dalle royalties sulle future vendite dei prodotti commercializzati e dalla IPO per la sua quotazione in borsa. Questa scelta è opportuna se si hanno finanziamenti limitati, capacità gestionali o risorse finanziarie non adeguate allo sviluppo del progetto, una bassa propensione al rischio, o nel caso in cui non si disponga di una struttura legale e commerciale per tutelare i diritti di proprietà, per ottenere l'approvazione del prodotto e per introdurlo nella fase di commercializzazione. Questo è anche il percorso più veloce per validare la piattaforma in rete con le comunità degli investitori e dei biofarmaci. Fra le imprese che supportano lo sviluppo del business si citano: i) le "Subscription Companies" tipo Celera e Gene Logic dedicate allo sviluppo di database del genoma, che possono essere utilizzati per sviluppare farmaci. Le società farmaceutiche si iscrivono ai dati e pagano le quote di abbonamento a tali società; ii) Società di servizi, la maggior parte sono società che sviluppano tecnologie su piattaforma ed offrono soluzioni basate su tecnologie già in uso o strumenti generici di altre grandi aziende farmaceutiche o biofarmaceutiche. Esempi sono la Qiagen, che fornisce soluzioni software per l'analisi dei dati biologici e Affymetrix, che offre la tecnologia microarray utilizzata per analizzare il materiale ereditario nel corpo. Anche le organizzazioni di ricerca su contratto (CRO) costituiscono una parte importante delle società di biotecnologia "service provider". Una grande azienda farmaceutica esternalizza le proprie attività di ricerca e sviluppo a una CRO su base contrattuale. Altre società di servizi supportano le funzioni precliniche, cliniche, normative, produttive, di marketing, di distribuzione e di commercializzazione delle grandi aziende farmaceutiche. Le principali categorie di farmaci sono ottenuti da metodi chimici e biotecnologici.

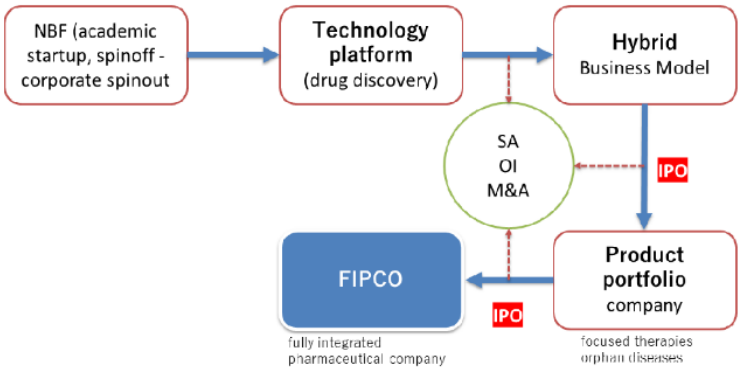


Figura 8.3. Schema di sviluppo di un modello di business organizzato su piattaforma da parte della FIPCO

Composti chimici: i farmaci composti chimici sono prodotti combinando ingredienti chimici in proporzione fissa. La maggior parte delle grandi aziende farmaceutiche come Pfizer (PFE), GlaxoSmithKline (GSK) e Johnson & Johnson (JNJ) sviluppano questi farmaci derivati da piccole molecole.

Biotecnologie. I farmaci derivati da queste tecnologie sono elaborati da sistemi viventi (microrganismi, cellule vegetali ed animali utilizzati per produrre questi farmaci sono altamente sensibili ai piccoli cambiamenti nel loro ambiente ed esiste un rischio sostanzialmente più elevato di contaminazione rispetto ai farmaci ottenuti dai metodi chimici e possiedono molecole più grandi.

I biosimilari sono versioni generiche di farmaci biologici. Possono essere introdotti sul mercato (IBB) dopo la scadenza del brevetto del farmaco. A differenza dei composti chimici, è difficile stabilire se la composizione e l'efficacia di un biosimilare sia equivalenti al farmaco biologico originale[8].

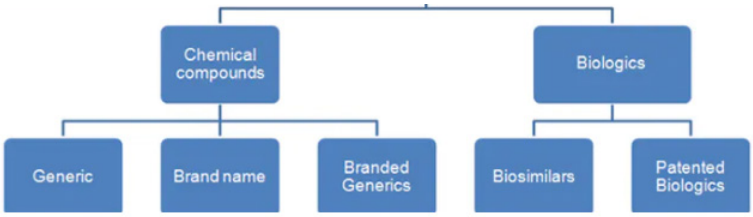


Figura 8.4. Fabbricazione farmaci: complementarità fra chimica combinatoria e biotecnologie

8.2.3.6 MB5 – Cessione di licenze (out-licensing) e creazione di risorse

Con la propria piattaforma un'impresa DBF crea un capitale di risorse farmaceutiche, dato da molecole di farmaci candidati nel caso di terapie proteiche, prototipi di forme di dosaggio formulate in caso di somministrazione mirata di farmaci. Una volta dimostrato il "proof-of-concept" scientifico per ciascuna risorsa, questa viene concessa in licenza esclusiva a un GGF che a sua volta completa la pipeline sviluppando il prodotto per l'approvazione normativa e la successiva commercializzazione. Il vantaggio rispetto al partenariato tecnologico è il maggior guadagno che si ottiene dall'investimento in caso di successo del progetto. Per ogni risorsa concessa in licenza, si otterrà una pesante commissione anticipata, sostanziosi pagamenti per il raggiungimento di target (milestone) per i vari stadi clinici, l'approvazione normativa e significative royalties sulle vendite future dei prodotti. Sfruttano la disponibilità finanziaria e l'esperienza commerciale dei partner, vengono trasferiti ai partner professionalmente più preparati i costi e i rischi delle fasi più incerte. Negoziando opportunamente le disposizioni contrattuali, si può recuperare la maggior parte dell'esborso iniziale ed i pagamenti per i

[8] Nel marzo 2015 Novartis (NVS) ha ricevuto l'approvazione per Zarxio, un biosimilare del Neupogen di Amgen (AMGN), che viene utilizzato per ridurre il rischio di infezioni nei pazienti oncologici.

target raggiunti possono garantire un piccolo rendimento anche se la successiva performance commerciale non è all'altezza delle aspettative. In alternativa, gli oneri finanziari della pipeline possono essere assorbiti collaborando anche con altre DBF (GGF) con capacità complementari per creare risorse congiunte al fine di condividere costi e rischi, realizzando capacità complementari. Questa scelta è piuttosto rischiosa e per contenere i rischi delle opzioni di cui sopra, è possibile collaborare con un altro biotech o GGF con capacità complementari. Ciò consente di perseguire la creazione di risorse per una licenza esterna del prodotto da soli, o con collaborazioni congiunte fra partner e nella condivisione di costi e rischi[9].

8.2.3.7 MB6 - Contratti di ricerca

Questo modello di business prevede la vendita a clienti di risultati di ricerche a cui questi sono direttamente interessati. I risultati venduti sono prevalentemente applicativi (ad esempio sequenze di geni, clonazione, altro) con elevato grado di efficienza dovuto all'impiego di personale di ricerca dedicato e adeguate strumentazioni scientifiche.

8.2.3.8 MB7 – Modello di piattaforma focalizzato su applicazioni bio-informatiche

Il MB è basato sulla vendita di informazioni elaborate da fonti di dati quali dbase, internet of thing, cloud computing riguardanti la genomica umana, campioni tissutali per specifiche popolazioni, ma anche altri tipi di dati inerenti, ad esempio, i risultati di trial clinici di lungo termine ovvero al monitoraggio delle prescrizioni di medicine. Le imprese di questo modello hanno competenze matematiche avanzate e sviluppano algoritmi di ottimizzazione dei dati e tecniche di data-mining. Aspetti importanti del loro operato riguardano l'accesso alle informazioni biologiche di rilievo, l'affidabilità e la riservatezza delle stesse.

8.2.3.9 MB8 - modello di piattaforma con tecnologia ibrida

Il MB è basato sulla vendita di combinazioni di piattaforme tecnologiche, beni e servizi riguardanti la diagnostica che includono hardware, software e formazione. Queste imprese sviluppano differenti competenze di ordine scientifico e ingegneristico, e tra di esse alcune ottengono licenze e finanziamenti di breve termine, mentre altre sviluppano internamente gli output e sono orientate al lungo periodo.

8.2.3.10 MB9 - modello orientato al mercato

I MB sono meno orientati alla tecnologia e più ad aspetti di mercato che innovano introducendo nuove logiche di business. Un esempio può essere rap-

[9] Due imprese biotech Kymab e Heptares con sede nel Regno Unito, stanno collaborando per scoprire nuove terapie contro il cancro utilizzando tecnologie complementari.

presentato dalla creazione di un mercato localizzato di servizi di medicina dalle quattro "P" (personalizzata, predittiva, preventiva e partecipativa) che a fronte di prezzi bassi, l'offerta di trattamenti a determinati pazienti che acconsentono di offrire materiale biologico da includere in una banca dati utilizzabile per ricerche.

8.2.3.11 MB10 - Modello IPO

La maggior parte delle nuove imprese biotech (start up, spin off) non realizza guadagni vendendo prodotti o licenze o servizi e quindi non possono essere valutate sulla base di parametri di mercato. Il loro valore dipende quasi esclusivamente dal contenuto innovativo di progetti in corso di R&S e dalla valutazione da parte di esperti dei risultati attesi dalle sperimentazioni cliniche.

Tabella 8.2. Sceda descrittiva della richiesta di ammissione di una impresa biotech all'IPO

CARATTERISTICHE STRUMENTO		OFFERTA STRUMENTO	
Mercato di Quotazione	Nuovo Mercato	Ammessa il	03/10/00
Segmento/Mercato		Offerta pubblica	12/10/00 - 16/10/00
Settore		Inizio Negoziazioni	
Descrizione Titolo	Bb Biotech	Intervallo Bookbuilding	-
Valore Nominale	--	Prezzo Di Collocamento	1.185,00
Codice ISIN	CH0038389992		
Ticker Borsa Italiana	0000		
Ticker Reuters	BB.MI		

Le informazioni sugli accordi e sulle licenze sono commercialmente sensibili quindi non dischiusi al pubblico (Deloitte, 2016; Pisano, 2006)[10].

[10] Le azioni di molte startup biomediche sono salite in borsa del 50% nel 2020 o più rispetto ai loro debutti, con una manciata in salita di oltre il 100%. Le aziende non vedono questi guadagni direttamente, tuttavia, perché non vendono azioni in Ipo direttamente al pubblico. Le vendono, a un prezzo prestabilito, a un gruppo selezionato di investitori, come i fondi comuni di investimento e altre istituzioni. Alcuni di questi investitori vendono poi azioni al pubblico una volta che possono essere scambiate sul mercato azionario del Nasdaq o su un'altra borsa. I professionisti che aiutano a quotare le aziende sostengono che lo scopo di un'IPO è quello di identificare un prezzo che sarà accettato da mercato più ampio a lungo termine non il prezzo più alto che un particolare gruppo di investitori motivati sarebbe disposto a pagare. Kymera Therapeutics, i cui farmaci sono progettati per degradare le proteine che provocano le malattie, inizialmente prevedeva di vendere 7,4 milioni di azioni a 16-18 dollari per azione, ma ha incrementato l'offerta a 8,7 milioni a 20 dollari. Il co-fondatore e CEO di Kymera, Nello Mainolfi, afferma che la sua principale preoccupazione è quella di ottimizzare l'azienda nel lungo termine e che ritiene che l'IPO abbia avuto un prezzo adeguato. Grazie al suo sostegno

8.2.3.12 MB11 – Modello di business sviluppato in rete

Il modello tradizionale di aziende completamente integrate (FIPCO) si è evoluto verso modelli più flessibili e maggiormente interattivi tipo "network". Le aziende instaurano collaborazioni di intensità variabile, dai fornitori di servizi ai partner di co-sviluppo, con grandi aziende al fine di ricercare sinergie a seconda del loro progetto ed avanzamento dello sviluppo. La enfasi sui modelli di business in rete di grandi case farmaceutiche e venture capital che interagiscono in open innovation con piccole aziende biotech riflette l'incapacità delle piccole imprese DBF a forte specializzazione scientifica, nella gestione dell'intera catena del valore a causa della scarsa esperienza manageriale. Le imprese sfruttano sinergicamente gli apporti scientifici e tecnologici e le capacità organizzative di altre imprese per portare a compimento la strategia adottata nel MB.

8.2.3.13 MB12 – Modelli di business calibrato sull'oggetto: imprese biotech in Italia

Assobiotech- Federchimica propongono per le imprese biotech italiane i seguenti tre MB:

- MB orientato al prodotto: l'impresa si focalizza su molecole o prodotti il cui sviluppo comporta importanti investimenti in termini di tempo, risorse finanziarie e rischio. Ciò genera elevate aspettative di ottenere un prodotto molto performante come capacità di generare una fonte di reddito rilevante, o per contribuire ad incrementare in modo significativo il fatturato di altri prodotti e servizi già in commercio;
- MB orientato alla Tecnologia/Piattaforma: le imprese sviluppano tecnologie dedicate, in genere finalizzate a migliorare il processo di R&S nella fase di discovery. Tali modelli sono incentrati in genere su innovazioni incrementali e si basano su accordi di licensing con l'esterno. La finalità è di generare valore nei processi di R&S di altre imprese attraverso la diminuzione dei costi, il rapido approntamento di farmaci con probabilità di fallimento nelle ultime fasi, l'organizzazione delle informazioni su larga scala, ecc. L'impresa si focalizza sullo sviluppo di un'ampia gamma di prodotti e servizi basati su tecnologie consolidate, usate per velocizzare le fasi di discovery e preclinicche nelle fasi iniziali di sviluppo di un farmaco.

all'impresa, alla partnership con Sanofi e ai proventi dell'IPO, secondo il suo Ceo Kymera ha ora un sentiero preciso che si estende fino al 2025.La Black Diamond Therapeutics, startup di farmaci contro il cancro, aveva pianificato di vendere 8,9 milioni di azioni a 16-18 dollari, ma ha invece venduto 10,6 milioni a 19 dollari, mentre la Berkeley Lights, una società di biologia cellulare digitale, è passata dall'offrire 7,4 milioni di azioni a 16-18 dollari ad aumentare il prezzo di IPO a 22 dollari e il numero di azioni a 8,1 milioni.

8.2.3.14 MB17 – Modello di business orientato alla produzione di conoscenza

L'impresa si focalizza sulla ricerca di base di lungo periodo, con un marginale orientamento alla ricerca applicata a beni e servizi da commercializzare. Tali imprese si sono specializzate come provider di conoscenza vendendo servizi su licenza ed ottenendo finanziamenti attraverso la partecipazione al capitale sociale, al venture capital per sviluppare progetti di R&S, sfruttando competenze proprie in materia di R&S, produzione, commercializzazione, aspetti legali della protezione e cessione a terzi. Ricadono in questo modello le FIPCO imprese integrate verticalmente che preferiscono valorizzare e trattenere al proprio interno le risorse e le competenze critiche per il successo competitivo. I dati che emergono dall'inchiesta suggeriscono le seguenti considerazioni:

- le imprese red e green biotech hanno scelto, in più del 50% dei casi, modelli orientati al prodotto, focalizzandosi sullo sviluppo e sulla commercializzazione di molecole o prodotti che originano dalle attività di R&S interne alla loro organizzazione. Gli obiettivi più rilevanti sono l'aumento della produttività delle colture, il miglioramento della qualità (alimenti nutraceutici), la produzione di nuovi materiali da scarti agricoli, la riduzione dell'impatto ambientale, l'aumento della resistenza delle piante agli insetti nocivi e alle malattie causate da agenti patogeni. Tuttavia, l'uso di nuove biotecnologie nell'industria agricola è limitato da una rigorosa legislazione sugli organismi geneticamente modificati (OGM);
- le imprese white/grey biotech non adottano di norma modelli focalizzati sul prodotto, ma sviluppano modelli orientati alla tecnologia e alla conoscenza, focalizzandosi su nuove tecnologie per processi alternativi e più efficienti di filiera produttiva. La caratteristica comune ai diversi settori biotech è la presenza trasversale dei modelli orientati alla conoscenza tramite la quale l'impresa valorizza le proprie competenze per creare innovazione mirata alla realizzazione di servizi per terzi. Questa tendenza è molto spiccata tra le imprese white, alle quali i gruppi industriali tradizionali si rivolgono sempre più spesso per migliorare i propri processi produttivi.

8.3 Tre criteri per indirizzare la scelta del MB

Primo criterio: obiettivo continuità economica dell'azienda biotech, bilanciando le attività di ricerca e sviluppo in una ordinata gestione della catena del valore. La capacità di sviluppare e commercializzare terapie o prodotti biotech e di sviluppare le relazioni con i clienti medici e consumatori con risorse interne convalida la piattaforma di sviluppo di farmaci ed aiuta la impresa a mantenere un forte potere di controllo sui prezzi dei prodotti a marchio proprio. Esempio: ad Amgen è mancato questo motore di crescita interno nel corso degli anni 2000

ma con la creazione di 10 nuovi composti farmaceutici, molti dei quali sviluppati all'interno della propria struttura, è riuscita a rialzare le sue quotazioni sul mercato azionario negli anni successivi.

Secondo criterio: collaborazione e partenariato. La capacità di networking ha consentito ad imprese biotech particolarmente innovative di sviluppare farmaci di successo, affrontando gli elevati investimenti tramite collaborazioni fra DBF, detentrici del know how biotech più vocate alle attività di R&S, e Big Pharma in grado di offrire risorse complementari soprattutto nella fase di copertura con brevetto della invenzione e in fase di commercializzazione del prodotto. Collaborare allo sviluppo di farmaci può aiutare a migliorare l'efficacia e / o sicurezza di un farmaco, ridurre le spese per entrambe le società e, nel complesso, valorizzare i punti di forza di entrambe le aziende coinvolte. L'estensione della collaborazione ha favorito anche la capacità dinamica di assorbimento di nuova conoscenza funzionale allo sviluppo del progetto innovativo. Teece et al. (1997), hanno evidenziato come, in contesti caratterizzati da rapidi cambiamenti tecnologici, diventa cruciale ai fini dello sviluppo della competitività la capacità di integrare, costruire e riconfigurare l'insieme di risorse e competenze interne ed esterne all'impresa. Trattasi quindi di abilità di tipo cognitivo e procedurale, inerenti al "sapere" creare e gestire una serie di processi manageriali ed organizzativi finalizzati a rinnovare il modo di lavorare nell'impresa, dalle routine, ai modelli di apprendimento, riconfigurazione e coordinamento dei modelli operativi di gestione. Anche le capacità dinamiche sono di supporto alla l'innovazione ed alla competizione alimentata dalle conoscenze tecnologiche e scientifiche di base che si sono originate attraverso vari processi organizzativi, interni ed esterni. Esempio: due terzi della pipeline della Isis Pharmaceuticals è condivisa con una dozzina di società; le maggiori big pharma hanno collaborazioni sparse in tutto il mondo. Le collaborazioni implicano condividere i ricavi ma i benefici in termini di riduzione costi e tempi di sviluppo sono assai maggiori.

Terzo criterio: operazioni di fusione/acquisizioni. Consentono di aumentare rapidamente la redditività dell'azienda acquisendo risorse complementari. L'acquisizione di altre società farmaceutiche complementari nello sviluppo della pipeline non è necessariamente negativa, ma non deve essere la strategia prevalente per l'innovazione. Un esempio è la Gilead Sciences che ha sviluppato internamente una linea di terapie HIV/AIDS piuttosto cospicua e composti cardiovascolari. L'acquisizione della Pharmasset, costata 14 miliardi di dollari da parte di Gilead nel 2011, ha cambiato le prospettive dell'azienda. L'obiettivo dell'acquisto era di ottenere il controllo della produzione del farmaco Sofosbuvir poi brevettato da Sovaldi e Harvoni[11]. Le terapie Sovaldi hanno cambiato le

[11] I due farmaci più usati fino a questo momento per l'eradicazione del virus dell'epatite C, Sovaldi

prospettive dei pazienti affetti da epatite C dando loro la possibilità di una cura efficace. Nel suo primo anno di immissione sul mercato, Sovaldi ha realizzato vendite per 10,3 miliardi di dollari aumentando il valore in borsa del titolo azionario Gilead (valore circa 150 miliardi di dollari al 2018). L'acquisizione è stata un'enorme successo finanziario, con 2 miliardi di dollari investiti nella messa a punto della molecola che ha richiesto circa dieci anni di sperimentazione. Altre aziende hanno seguito la stessa strategia fra queste Celgene sembra aver sviluppato bene la strategia di business combinando le tre leve dello sviluppo in proprio delle funzioni core, del partenariato per completare il progetto con attività di outsourcing e delle operazioni di M&A. Dal mercato si prevede che il farmaco antinfiammatorio Otezla possa fornire a Celgene fino a 2 miliardi di dollari di entrate all'anno da vendite mentre Revlimid, farmaco per il tumore del sangue, ha generato 5 miliardi di dollari di entrate nel 2014 e si prevede che aumenterà a 7 miliardi di dollari entro il 2017. L'acquisizione di Abraxis BioScience nel 2010 ha consentito al farmaco antitumorale Abraxane di entrare nel portafolio generando nel 2014 848 milioni di dollari di ricavi. Entro il 2017, Celgene stima che Abraxane crescerà tra gli 1,5 miliardi e 2 miliardi di dollari in farmaci antitumorali; Celgene vanta quasi 30 collaborazioni che vanno dall'immunologia ai trattamenti contro il cancro. Il team di gestione di Celgene è conscio che non potendo disporre di tutte le risorse interne per i suoi progetti di sviluppo, ha investito in collaborazioni esterne per accelerare lo sviluppo di trattamenti sperimentali potenzialmente più innovativi di quelli sviluppati da altre società biotech. Il GGF francese Sanofi ha acquisito nel 2019 la biotech Synthorx (USA)[12] per 2,5 miliardi di dollari focalizzata sul prolungamento e sul miglioramento della vita delle persone affette da cancro e disturbi autoimmuni. In Italia recenti operazioni di M&A sono l'accordo MolMed-Gsk per la realizzazione, attualmente in fase di sperimentazione da parte di Gsk, di una terapia genica per uso compassionevole in pazienti affetti da Ada-Scid. Gsk ora sta continuando lo sviluppo clinico in collaborazione con Hsr-Tiget. Ethical Oncology Science (Eos) è una realtà emergente nel campo della biofarmaceutica per il trattamento del cancro, acquisita da Clovis Oncology per 420 milioni di dollari. Jazz Pharmaceuticals ha offerto a Gentium 57 dollari per azione per l'acquisizione dell'intero pacchetto azionario, una transazione valutata circa un miliardo di dollari. Le azioni di Gentium sono aumentate in breve tempo del 600%. Silicon Biosystems, le cui tecnologie sono utilizzate per la diagnosi avanzata del cancro, è stata acquisita

(400 mg di sofosbuvir) e Harvoni (90 mg di ledipasvir e 400 mg di sofosbuvir). L'agenzia AIFA ha dato il via libera al primo medicinale valido per tutti i genotipi di HCV: l'Epclusa composto da 400 mg di sofosbuvir e 100 mg di velpatasvir).

[12] Il principale prodotto immuno-oncologico di Synthorx, Thor-707, una variante dell'interleuchina-2 (IL-2), è in sviluppo clinico in più tipi di tumore solido come singolo agente e in combinazione con inibitori del checkpoint immunitario.

da Menarini. Dopo l'annuncio del raggiungimento precoce dell'end point e la relativa conclusione anticipata della sperimentazione clinica di un suo prodotto Intercept ha quadruplicato il suo valore. Okairos azienda italiana con prodotti in fase clinica, è stata assorbita da Gsk per 250 milioni di euro cash. In passato ha raccolto 23 milioni di euro in venture funds e 25 milioni in assegni di ricerca.

8.4 Le strategie di business dei grandi gruppi farmaceutiche (GGF)

Le strategie delle principali GGF generalmente sono condizionate da tre elementi:

1) scelta di prodotti terapeutici in crescita: cardiovascolari, tumorali, diabete, antinfiammatori, terapie geniche. La maggior parte delle principali case farmaceutiche mostra un portafoglio relativamente diversificato di prodotti terapeutici. La giustificazione addotta è che le economie di scopo sviluppate attraverso la diversificazione dei prodotti per l'accumulo di conoscenze, capacità manageriali e supporti tecnologici delle piattaforme combinate atte alla diversificazione vengono utilizzate per creare vantaggi competitivi e leadership di mercato;
2) biotecnologie per R&S di nuovi farmaci (rDNA, MAb, chimica combinatoria, genomica, design di farmaci). La R&S delle principali case farmaceutiche sembra non stia sviluppando approcci innovativi per la scoperta di nuovi farmaci. Ciò sembra essere legato al fatto che dopo l'iniziale entusiasmo sulle prospettive di sviluppo di nuovi prodotti derivati dall' rDNA non si sia verificata l'ondata di innovazioni attese e molte aziende farmaceutiche hanno subito perdite dai loro investimenti. Tuttavia quasi tutte le principali case farmaceutiche (le prime dieci a livello mondiale) hanno sviluppato programmi di ricerca in cui figurano le nuove tecnologie (omico-derivate, la bioinformatica, il CRISP, NGS);
3) graduale abbandono da parte dei GGF di processi di R&S sviluppati esclusivamente all'interno del GGF rispetto alla strategia di sviluppo su collaborazioni esterne in forma di licenza, partnership o acquisizioni. Nel settore sembra evidenziarsi una tendenza caratterizzata dalla specializzazione dei GGF allo sviluppo commerciale della filiera e valorizzazione del marchio, mentre la fase di R&S e conversione in tecnologie viene affidata a giovani imprese biotech NBF e DBF. Le grandi case farmaceutiche hanno aumentato rapidamente il loro potenziale biotecnologico procedendo verso la differenziazione di prodotti, la creazione di brevetti ed il rilascio di licenze d'uso. Sebbene un numero abbastanza consistente di farmaci candidati siano stati sviluppati dalle maggiori società farmaceutiche mondiali tramite collaborazioni esterne (università, DBF o partner acquisiti) la maggior parte dei progetti continua ad essere sviluppata internamente.

8.5 Sviluppo del mercato della conoscenza

Parte di questa crescita riflette il semplice fatto che il numero delle imprese biotech è cresciuto notevolmente, assieme alle loro competenze, espandendo così la potenziale offerta di progetti sviluppati in partnership. La crescita delle alleanze è stata anche alimentata dalle strategie delle società farmaceutiche orientate ad ampliare il range dei prodotti e tecnologie o per arricchirli di contenuti. L'evoluzione si è verificata anche in relazione alla natura dei progetti intrapresi in modo collaborativo e, in particolare, nella fase di R&S in cui inizia la collaborazione i cui tempi di durata sono variati rispetto alla vita dell'industria della biotecnologia. Si noti che questa analisi è stata limitata alle sole alleanze depositate nella banca dati della rDNA (circa il 50% dei progetti). Nel primo stadio di sviluppo biotech (anni '80) in media il 48% delle alleanze era stato realizzato tra le aziende biotecnologiche ed aziende farmaceutiche. In questo periodo il portafoglio totale conteneva relativamente pochi progetti di sviluppo di prodotto in fase avanzata. Col progredire dello sviluppo biotech si è passati dai prodotti alle piattaforme in grado di realizzare maggiori profitti dalla vendita di prodotti e servizi diversificati. Questa tendenza ha indotto le imprese a interfacciarsi con la formula FIPCO ed altre soluzioni collaborative quali licenze, partnership o soluzioni ibride. Il mercato del know-how accompagna lo sviluppo progettuale essendo in grado di suggerire modifiche utili al successo commerciale, dalla scoperta in fase iniziale allo sviluppo intermedio fino alla approvazione del prodotto. La terza dimensione, della potenziale evoluzione, riguarda la natura delle relazioni tra le imprese biotecnologiche ed il loro partner farmaceutico. Qual è il livello di collaborazione dei partner dal punto di vista organizzativo, legale, gestionale, finanziario, commerciale. Possiamo pensare a queste relazioni lungo un continuum. Da un lato si trovano gli accordi contrattuali di mercato meno vincolanti, con scarsa intensità di integrazione e condizioni di scambio descritte nei contratti. Ogni partner dispone di un'ampia libertà gestionale essendo l'obiettivo di riferimento un risultato soddisfacente ottenuto dalle attività commerciali. I contratti di R&S a breve termine, gli accordi di licenza e gli accordi di tariffazione per il servizio rientrano tipicamente in questa casistica. All'estremo opposto si annoverano collaborazioni molto strette che implicano una significativa integrazione nell'ambito di un gruppo delle funzioni organizzative, legali, finanziarie ed operative. Lo sviluppo di queste relazioni impone investimenti azionari da parte dei partner farmaceutici nel settore biotecnologico (insieme alla rappresentanza nel consiglio di amministrazione). I partner possono concordare una collaborazione a lungo termine che coinvolge più progetti ed i loro scienziati possono fisicamente posizionarsi per un certo periodo di tempo nelle strutture del partner per seguire più da vicino gli sviluppi progettuali. La proprietà intellettuale dei prodotti realizzati può essere condivisa e descritta nel contratto di partnership. Una caratteristica interessante

del settore biotecnologico è che esso evidenzia la gamma completa di relazioni che si osservano nell'ambito industriale: accordi a tempo indeterminato e accordi a breve, contratti a pagamento per servizi e prestazioni, contratti di collaborazione a lungo termine e approfonditi, licenze su prodotti e tecnologie, acquisizioni e scambi di partecipazioni azionarie. Lerner e Merges (1998), hanno rilevato che la durata del contratto variava da 0,75 anni a 31 anni, con una durata media di 3,79 anni. In alcuni casi, l'impresa biotech responsabile della innovazione, ha mantenuto uno scarso controllo delle attività di sviluppo del farmaco quando è entrata in partnership con la grande casa farmaceutica a causa dello sbilanciamento tecnico e manageriale fra i due partner.

8.6 Specializzazione dei modelli di business

I modelli di business si possono differenziare in base alla scelta degli obiettivi in grado di creare valore o vantaggio competitivo:

1) MB orientati alla domanda sono focalizzati sul mercato, sui clienti, sulle caratteristiche della domanda, ed utilizzano queste informazioni per la determinazione dei prezzi;
2) MB orientati alla offerta focalizzati sul progresso tecnologico per la innovazione di prodotti e servizi in funzione della domanda e dei mercati. Il MB può essere orientato al prodotto, alla piattaforma oppure misto, con processi di integrazione verticale più o meno spinti a seconda delle caratteristiche del mercato. Il settore sanitario rimane il maggior acquirente di nuovi prodotti per terapie antitumorali, antinfiammatorie, autoimmuni, prodotti clonati per trapianti, vaccini, ed altro;
3) MB orientati ai miglioramenti organizzativi per ridurre i costi ed aumentare i vantaggi competitivi e migliorare la performance aziendale. Queste innovazioni hanno ridotto consistentemente i costi di gestione in particolare i costi fissi relativi a strutture fisiche, impianti canoni di accesso ai data base, strutture informatiche mentre i costi variabili sono praticamente ridotti ad acquisti di materiali, energia il cui costo, rispetto i costi fissi, è assai ridotto. L'informatica ha aumentato il valore della componente intangibile del prodotto per ricerca, accesso alla conoscenza ed ai servizi che rappresentano in molti casi l'80-90% del valore del bene. Esempi sono le terapie geniche, la diagnostica molecolare, l'elaborazione di farmaci biotech a dosaggio personalizzato, gli alimenti nutraceutici che rispondono ai bisogni di clienti sempre più attenti alle qualità della loro vita. Il tipo di alleanze è un elemento della organizzazione. In passato erano diffusi i modelli FIPCO ora sono più diffusi i modelli su licenza, partnership, alleanze strategiche ed altro;
4) Focus sul mercato: strategie di business, ed elaborazione del prodotto per il mercato.

Tabella 8.3. Componenti del modello di business

Analisi della innovazione e previsioni	Quadro PESTEL Innovazione Radicale/Incrementale Di processo, prodotto, servizi, organizzazione Step: R&S, tecnologia, attuazione, validazione mercato
Sviluppo del business	Obiettivi del business nel contesto specifico Strumenti di valutazione Strumenti di comunicazione Gestione del business: vantaggi e rischi (modello Osterwalder a nove blocchi) (modello Abell a tre vettori)
Portafoglio opportunità	Individuazione del portafoglio di opportunità Analisi costi-ricavi e rischio Valutazione di convenienza: simulazioni
Sviluppo di opportunità di business	Scoprire/creare le opportunità di business Analisi SWOT Sviluppo di mercato e analisi dei GAP Vantaggi competitivi (interni ed esterni Gestione dei diritti di proprietà delle risorse. Ricerche (target based, web based, data Based
Networking	Per la ricerca, per la tecnologia, per il mercato Complessità tecnologica ed organizzativa Imperfezioni di mercato Accelerazione del processo innovativo
Strumenti	Analisi di bilancio, indici, break even point Analisi investimenti Analisi del mercato: domanda, mkt-mix Analisi costi Presentazione in PP

8.7 Genesi dei modelli di business

La letteratura accademica, quasi inesistente fino agli anni '90, aumentata in modo esponenziale con la maturazione delle tecnologie abilitanti. Il Business Model viene descritto come approccio operativo alla creazione di valore dall'innovazione offerta dagli sviluppi scientifici della ricerca, dalla conversione in tecnologie per la creazione di prodotti in grado di generare valore per l'impresa, il ruolo dei partner e dei clienti nella catena del valore e nella filiera.[13] Il BM è una evoluzione della catena del valore di Porter (1985), la qua-

[13] Fra i principali autori di BM si citano: 1) Paul Timmers (1998), che descrive il MB come: architettura del prodotto, del servizio e del flusso informativo, che include una descrizione dei vari attori del business e dei relativi ruoli, con descrizione dei potenziali benefici per i vari attori del business ed ona descrizione delle fonti dei ricavi; 2) Hamel (2000), individua quattro componenti dell'idea di business: i) la strategia core parte dalla definizione della mission e degli obiettivi dell'impresa per arrivare a definire gli elementi di differenziazione dell'offerta; ii) Le risorse strategiche riguardano le competenze, gli asset e processi; iii) la rete del valore è formata da tutte quelle relazioni esterne (con

le configura il vantaggio competitivo come derivato da possibili combinazioni fra attività primarie e di supporto. Chesbrough e Rosenbloom (2002), suggeriscono le sei componenti del MB che diventeranno fondanti per le successive elaborazioni:

1) articolare la proposta di valore dell'impresa attraverso i prodotti proposti dall'impresa;
2) identificare un segmento di mercato dato dall'insieme dei clienti che rappresentano la domanda;
3) definire la struttura della catena del valore attraverso la quale l'impresa realizza la propria offerta;
4) valutare i potenziali flussi economici dei ricavi e costi ottenuti dall'offerta di prodotti;
5) descrivere la posizione dell'impresa nell'ambito del valore del network che lega fornitori-clienti;
6) formulare la strategia che fa emergere il vantaggio competitivo dell'impresa verso i concorrenti.

Fra i diversi modelli di business il BMC (Business Model Canvas) descritto da Osterwalder in collaborazione con Pigneur e Smith in varie elaborazioni a partire dal 2010, descrive la logica con la quale un'organizzazione crea, distribuisce e cattura valore dallo svolgimento di attività orientate al business." Esso rappresenta lo schema ben strutturato di approccio strategico alla creazione di valore, attraverso modelli di business orientati alla progettazione e vendita di prodotti innovativi realizzati dall'impresa individualmente

partner, fornitori ed eventuali alleanze) che contribuiscono a dare valore ai prodotti dell'impresa; iv) l'interfaccia cliente ha lo scopo di gestire le relazioni con i clienti, fornendo informazioni e supporto, e definire la struttura dei prezzi, consentendo in questo modo all'impresa di concretizzare il valore prodotto. Questi quattro componenti sono collegati da tre elementi ponte": i) i benefici del cliente concretizzati dalla 'interfaccia col cliente; ii) la configurazione ovvero la strategia verso l'interno che si traduce in una originale e specifica combinazione di risorse, competenze, processi ed attività; iii) i confini dell'impresa sono rappresentati dalla rete del valore e dipendono direttamente dalla selezione delle risorse e della combinazione scelta per impiegarle. 3) Amitt e Zott (2001), descrivono il BM "il business model descrive il contenuto, la struttura e la gestione delle transazioni progettate in modo da creare valore attraverso lo sfruttamento delle opportunità di business". 4) Chesbrough e Rosenbloom (2002). Secondo tali autori il modello di business è visto come un dispositivo che media tra lo sviluppo tecnologico e la creazione di valore economico. Gli autori sostengono che le imprese hanno bisogno di capire il ruolo conoscitivo del modello di business, al fine di commercializzare la tecnologia in modi che permetteranno alle imprese di acquisire valore dai loro investimenti tecnologici, nel momento in cui le opportunità tecnologiche non si adattano bene con il modello di business della società; 5) Shafer, Smith e Linder (2005), che per elaborare una definizione di business model si avvalgono dei contributi dei diversi attori da loro analizzati. Dai quarantadue possibili elementi costitutivi di un business model da loro rilevati nella letteratura accademica, ne vengono ripresi alcuni (quelli più ricorrenti) e fatti ricondurre a quattro categorie: le scelte strategiche, la rete del valore, la creazione del valore e l'appropriazione del valore. Teece (2010), afferma che "il business model articola la logica, i dati e altre evidenze che supportano la proposta di valore per il cliente ed una sostenibile struttura di ricavi e costi per l'impresa che crea quel valore".

o tramite una organizzazione reticolare in grado di sviluppare una visione complessiva del business biotech. Creato per definire gli aspetti salienti del modello di business di una startup innovativa ampiamente utilizzato, anche nel contesto di PMI, aziende medie e grandi, incubatori. Esso rappresenta uno strumento standard a livello internazionale per l'innovazione dei modelli di business. Il BMC descritto da Osterwalder è un percorso iterativo strutturato in nove blocchi (building block) fra loro concatenati per conseguire nel modo più efficace gli obiettivi di innovazione, crescita e competitività dell'impresa. Dal modo con cui vengono combinati i blocchi o dalle priorità assegnate ad essi si sviluppa la strategia della impresa. I blocchi si caratterizzano per un insieme di attività di natura tecnica, economico-finanziaria, di mercato, relazionale-ed organizzativa. Le attività finalizzate a perseguire obiettivi tecnici sono svolte tramite apparati produttivi caratterizzato dalla scelta di una o più tecnologie combinate e finalizzate a realizzare prodotti/processi/servizi ad elevato contenuto immateriale (design research). Sono possibili più soluzioni alternative atte a raggiungere un risultato finale soddisfacente di innovazione compatibile con i costi. L'aspetto mercato esamina la differenziazione dei prodotti per qualità e prestazioni, l'accettazione da parte di clienti e la possibilità di segmentare la domanda in funzione delle caratteristiche dei clienti, la facilità di entrata da parte dei concorrenti nel mercato, l'efficacia delle strategie di mktg mix per la fidelizzazione del consumatore/cliente. L'aspetto economico-finanziario viene quantificato dalle attività che generano costi e ricavi di breve (gestione annuale) e di lungo periodo (investimenti = gestione pluriannuale). Il risultato economico più rilevante del BP è dato dalla capacità di sopravvivenza e sviluppo dell'impresa verificato nel tempo dai risultati economici, patrimoniali e finanziari, riportati nel bilancio di esercizio. Per il LP esso focalizza la convenienza ad effettuare investimenti rispetto l'evoluzione prevedibile dello scenario ed i rischi di mercato. Queste sono informazioni importanti per i processi decisionali relativi l'assetto patrimoniale che rappresenta la capacità produttiva dell'impresa, l'assetto economico che rappresenta la capacità reddituale, l'assetto finanziario per le strategie di finanziamento. Questi asseti concorrono alla acquisizione del vantaggio competitivo e del posizionamento nel mercato dell'impresa. L'aspetto relazionale-organizzativo si focalizza sulla dimensione ottimale del network interno ed esterne all'impresa, da cui dipende la scelta del modello di organizzazione, funzionale alla acquisizione degli obiettivi pianificati. Secondo l'approccio di network la organizzazione della impresa riguarderà le scelte dei partner chiave funzionali al proprio progetto di business. L'elemento centrale di questo schema è la proposta di valore ovvero che cosa si propone di conseguire l'impresa dalle possibili impostazioni strategiche del BMC.

8.8 Il Business Model Canvass (BMC) di Osterwalder: schema a nove blocchi

Osterwalder in collaborazione con altri autori, (Osterwalder et al., 2014) definisce il Business Model Canvass lo schema logico e strategico di un'organizzazione per creare, distribuire e catturare valore da attività d'impresa, attraverso lo sviluppo di prodotti in grado di soddisfare le attese del consumatore (n.b schema di Maslow). Sono prodotti di interesse biotech: i) la programmazione genetica di un batterio/virus/fungo per svolgere funzioni utili; ii) il miglioramento di qualità di un prodotto per soddisfare esigenze funzionali; iii) la elaborazione di farmaci per circoscrivere una epidemia o debellare malattie gravi come diabete e tumori con apposite terapie geniche e molte altre[14]. Sono descritti nove blocchi di attività interdipendenti raggruppabili in cinque super blocchi:

1) blocco tecnologico: partner chiave, risorse chiave, attività chiave;
2) blocco di mercato: canali distributivi domanda e consumatore;
3) blocco relazionale riferito alla rete di relazioni interne ed esterne alla organizzazione. La rete di collaborazioni sviluppata all'interno dell'impresa ed estesa all'esterno consente di sviluppare l'accumulo di conoscenze e competenze richiesto per realizzare il vantaggio competitivo;
4) blocco della valutazione: incaricato di rilevare i risultati economici attraverso la struttura dei costi, i flussi di ricavi, le fonti di finanziamento con appositi strumenti di rilevazione e di analisi;
5) blocco della proposta di valore e catena del valore: è il blocco strategico centrale che individua gli obiettivi il modello organizzativo che collega gli altri blocchi e le scelte operative.

Ci sono blocchi che sono generalmente sviluppati all'interno dell'impresa e rappresentano le decisioni che verranno prese per sviluppare le strategie di posizionamento dell'impresa nel mercato con scelta delle tecnologie in grado di sviluppare vantaggi competitivi funzionali al business scelto. Esistono diversi modi di sviluppare il BMC. Partendo da un approccio "demand pull" si dà priorità al mercato che rappresenterà il target principale dell'impresa, individuato e studiato nelle sue componenti. La valutazione del mercato in termini di quantità e qualità, definendone il volume e il valore, individuando i segmenti di pubblico ed i relativi meccanismi di acquisto, la concorrenza nel settore, e l'ambiente economico, ovvero le possibili barriere all'entrata ed eventuali scogli in termini di regolamentazioni, normative, legislazione. I punti dell'analisi, in sintesi, sono i seguenti:

[14] I temi associati alle biotecnologie che vanno per la maggiore sono le terapie sanitarie, l'oncologia, la genetica, la biodiversità, la chimica verde: bioeconomia, sostenibilità, bioplastiche e biocarburanti, mentre restano ancora correnti di scetticismo su temi quali gli Ogm e i vaccini. Proprio il pericolo della pandemia da corona virus al quale tutte le strutture hanno rivelato la loro impreparazione deve suggerire alle biotecnologie nuovi approcci nella caratterizzazione dell'agente patogeno (sequenziamento) nella applicazione di biotecnologie quali HTS, NGS, Crisp ed altro per individuare in tempi rapidi l'antidoto della malattia.

a) analisi demografica: n° abitanti di una zona, età, titolo studio, reddito, famiglia;
b) dimensioni del mercato: dipende dal target business costituito dal volume e dal valore;
c) canali, segmenti: valuta la domanda e la segmentazione a cui corrispondono definiti driver di domanda da catturare con opportune strategie di mktg mix;
d) analisi Top Down: approccio globale, partendo dall'obiettivo top lo si dettaglia nel particolare;
e) analisi Bottom Up: opposto al precedente;
f) mercato di riferimento: detto target market, di cui si stima volume/valore e s'identifica il segmento di mercato al quale indirizzare il prodotto;
g) bisogni del target di mercato: richiede di individuare le motivazioni di scelte dei potenziali clienti;
h) concorrenza: nel mercato target si individuano i punti di forza e debolezza del prodotto da collocare, l'analisi della concorrenza, i costi per canali in base ad un'analisi SWOT;
i) costituenti delle barriere all'entrata: consistente investimento economico iniziale, elevati costi nella tecnologia, valore e immagine del brand, accesso alle risorse, accesso ai canali di distribuzione, costi strutturali: investimenti, costi di produzione, logistica, marketing, R&S (vedi catena del valore);
j) regolamentazione: normative e leggi.

All'opposto l'approccio technology push individua nella tecnologia il fattore di spinta per procurarsi una posizione ottimale nel mercato attraverso i vantaggi competitivi della innovazione di processo, di prodotto, realizzata con il possesso di risorse chiave, attività chiave e partner chiave con la collaborazione di diversi partner: imprese, università, enti pubblici, organizzazioni varie. Il Modello a catena proposto da Kline e Rosenberg (1986), assume una sequenza centrale lineare (il processo innovativo inizia con la percezione di un mercato potenziale), inserisce come variabile generativa la combinazione fra conoscenze e tecnologie esistenti con conoscenze nuove. Tale combinazione genera una nuova progettazione che sarà poi sottoposta a test e se i test generano risultati positivi verrà formulato un nuovo design ed inizierà una nuova produzione con successiva distribuzione/commercializzazione. Il processo innovativo viene considerato multidirezionale con importanza dei feedback nel corso di ciascuna fase. L'innovazione per il mercato secondo Kline e Rosenberg (1986), si sviluppa nella sequenza: ricerca di base, ricerca applicata, sviluppo sperimentale, progettazione, sperimentazione di laboratorio, sviluppo di prototipo, scaling up, commercializzazione. Gibbons (1994), propone il modello a catena ed enfatizza il ruolo della ricerca scientifica diventata nel tempo un processo socialmente esteso che coinvolge numerosi attori quali università, enti pubblici laboratori di ricerca privati, società di consulenza ecc.

Nel modello BMC i partner della catena del valore oggetto della strategia di business (BS) sono gli stakeholders che fanno parte del network e collaborano alla realizzazione delle attività principali e di supporto appartenenti alla catena del valore. La struttura dei costi e dei ricavi rientrano nell'analisi gestionale, ha il compito di elaborare i risultati durante il periodo amministrativo. La proposta di valore viene elaborata combinando l'analisi aziendale e la customer satisfaction quindi assume un approccio strategico che parte dal prodotto le cui caratteristiche produttive sono in grado di realizzare il vantaggio competitivo con l'adozione della tecnologia più efficiente. La customer satisfaction si riferisce alla capacità del prodotto di soddisfare desideri ed attese del consumatore, individuando il segmento di mercato ed il canale di mercato più appropriati agli obiettivi dell'impresa.

8.8.1 Proposta di valore (PV)

La proposta di valore (PV o value proposition) è il punto di partenza del BMC. Consiste nell'individuare l'"insieme di benefici e valori che si ritiene saranno favorevolmente percepiti" dal cliente/consumatore con riguardo ai prodotti dell'impresa biotech. Questo consente di collegare gli aspetti tecnologici della creazione del prodotto con il suo impatto sul mercato e di sviluppare coerentemente le strategie di sviluppo con le strategie di mercato. Pertanto gli aspetti funzionali devono coniugarsi con le componenti emotive e sociali che spingono il cliente a scegliere e fidelizzarsi al prodotto. Nel definire la PV, si deve rispondere ad una serie di domande mirate a individuare le caratteristiche intrinseche sulle quali il possibile acquirente individuerà benefici funzionali, psicosociali e valori. Quali valori vengono trasmessi ai clienti? Quali problemi si stanno cercando di risolvere e con quale approccio: funzionale, estetico, psicologico, economico?; Quali bisogni dei consumatori il bene è in grado di soddisfare? Quale insieme di prodotti o servizi vengono offerti a ciascun segmento di domanda ed a quale prezzo? Il bene può essere rappresentato secondo tre profili: profilo core che rappresenta il centro dell'analisi del prodotto seguito dal profilo di rafforzamento che fortifica le intenzioni di acquisto del consumatore ed il profilo di implementazione dato dalle garanzie di funzionamento del prodotto. Pertanto il prodotto si configura come una matrice che partendo dal livello più basso del soddisfacimento di necessità fisiche si eleva verso livelli più astratti di significati e valori che corrispondono ad una estesa gamma di bisogni, desideri, necessità del cliente[15].

[15] Un medicinale verrà scelto per la sua efficacia durante il percorso terapeutico ma anche per la tolleranza, la mancanza di reazioni allergeniche, il tipo di somministrazione. Un prodotto nutraceutico verrà scelto in base ad un approccio psico-funzionale studiato nel modello di "mean and chain". Questo approccio procede in tre stadi: 1) definizione della proposta di valore più gradita al cliente, verifica dei costi, dei ricavi dei profitti e dei rischi attesi per la durata del ciclo di vita del prodotto; 2)

La proposta di valore è basata su un mix di caratteristiche di tipo: i) quantitativo, misurabili oggettivamente con parametri quali il prezzo, velocità di servizio, digeribilità, tolleranza, eventuali reazioni avverse; ii) qualitative, come la progettazione o l'esperienza del cliente, l'attrattività, la customer satisfaction misurate attraverso variabili psicometriche di tipo strumentale; iii) innovazione data da nuove terapie, fattori nutrizionali nel cibo per benefici psico-funzionali, impatto ambientale ed altri benefici od opzioni di personalizzazione migliorative rispetto la concorrenza. La proposta di valore dev'essere protetta da imitazioni quindi il prodotto proposto dovrà essere coperto da brevetto. Poiché i prodotti della biotecnologia spesso devono superare l'approvazione delle istituzioni governative, devono offrire un miglioramento significativo rispetto ai prodotti esistenti. Un nuovo composto chimico deve offrire una terapia migliorativa o ridurre gli effetti collaterali rispetto ai prodotti presenti sul mercato. La Fig. 8.5 illustra l'inserimento della proposta del valore in uno schema più generale in cui la PV viene valutata dal cliente e viene ponderata in base ai costi di produzione. La proposta è indirizzata al cliente, condiziona la scelta del canale o segmento di mercato più appropriato per il cliente e per i risultati economici attesi.

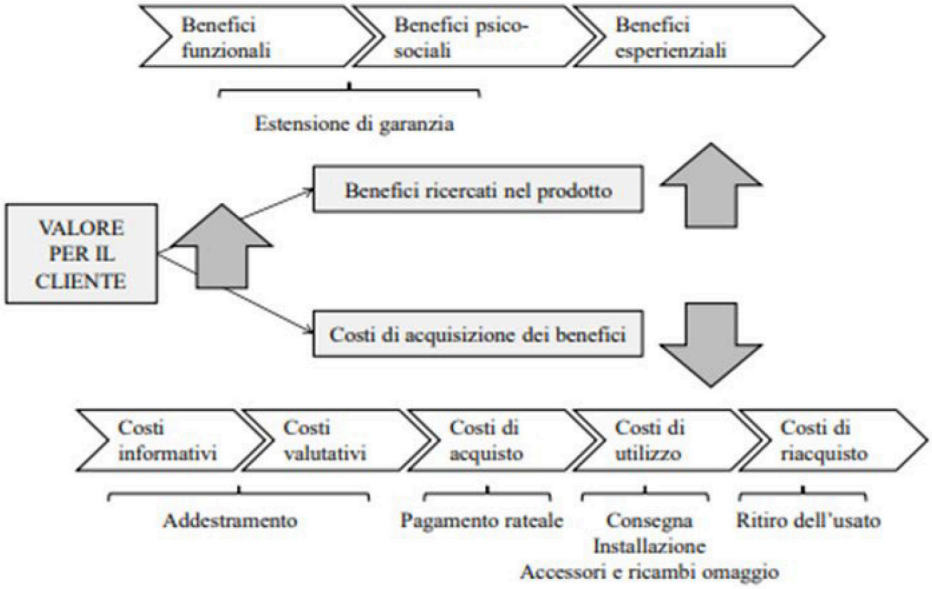


Figura 8.5. Scomposizione del valore e servizi alla vendita

progettazione del sistema integrato prodotto-servizio in grado di creare valore per il cliente con analisi delle risorse disponibili per avere le competenze richieste; 3) identificare e selezionare il network, i partner che erogheranno la offerta di valore con la definizione di misure di performance e gestione dei trade-off per assicurare qualità, accessibilità, continuità del prodotto. https://www.ingegneria.unisalento.it/c/document_library/get_file?folderId=22317741&name=DLFE-74033.pdf

La proposta di valore descrive le componenti materiali ed immateriali del prodotto che l'azienda è in grado di offrire al cliente. Essa deve individuare con chiarezza il cliente target a cui verrà proposto il prodotto. La soddisfazione del cliente è correlabile alla sua disponibilità a pagare quindi è importante indagare sulla soddisfazione per ipotizzare un probabile prezzo del prodotto. Se questo prezzo è al di sopra del costo minimo di produzione esso genera un margine (m) che dipende dalla soddisfazione del cliente e dal controllo del mercato dell'impresa[16]. La proposta di valore deve tener conto anche degli obiettivi dell'impresa che sono: i) creare valore per i propri stakeholders; ii) scelta delle strategie commerciali più appropriate alle caratteristiche del prodotto e del mercato; iii) scelta del modello organizzativo adeguato agli obiettivi dell'impresa.

8.8.2 Struttura dei costi e flussi di ricavi

Il secondo problema che viene affrontato riguarda l'aspetto economico del progetto di sviluppo di un nuovo prodotto. I costi sorgono per acquisto dei fattori di produzione, sono le componenti negative della produzione e si contrappongono alle componenti positive che sono i ricavi ottenuti dalla vendita dei beni e servizi. Dalla differenza fra ricavi e costi si ottiene il profitto che copre il rischio della produzione; l'ammontare del profitto segnala il vantaggio competitivo del prodotto. I costi sono suddivisi in due categorie: costi fissi e costi variabili. I costi fissi o di struttura sorgono per l'acquisto di fattori di produzione durevoli, impiegati in più cicli produttivi e durano diversi anni. Ogni anno si esaurisce una quota della loro capacità produttiva che viene quantificata economicamente dall'ammortamento[17]. Sono anche definiti investimenti o costi di struttura perché da essi dipende la capacità produttiva dell'impresa. Essendo costi che debbono essere sostenuti qualunque sia il livello di produzione sono definiti costi fissi di lungo periodo e debbono essere pagati qualunque sia il volume di produzione. Dato che la valutazione dei risultati economici dell'impresa si esegue annualmente con la chiusura del bilancio di esercizio, è necessaria la conversione del costo fisso d'investimento del bene investito per n anni in un costo annuo; tale operazione si esegue con il metodo dell'ammortamento. Ricadono nella categoria dei beni oggetto del patrimonio che danno origine ai costi fissi i seguenti enti patrimoniali: immobili, terreni, impianti, macchine, automezzi, attrezzature, forniture per ufficio, investimenti finan-

[16] Il margine è riferito all'unità di prodotto ed è dato dalla differenza fra prezzo dell'unità di prodotto al netto del costo fisso unitario (CFU) e del costo variabile unitario (CVU): m= P – CFU - CVU

[17] Il metodo più semplice di ammortamento è l'ammortamento lineare. Un esempio chiarisce come funziona: supponendo di aver acquistato un bene pagato 100 € della durata di 10 anni, la quota annua corrispondente alla perdita di valore del bene è pari a= qa = 100/10 = 10 €. Quindi al 2° anno il bene vale 100 – 10 = 90 al 3° anno vale 90 -10 = 80 e così via fino a giungere al 10° anno col valore pari a 0; a questo punto occorre sostituire il bene.

ziari, personale fisso. I costi variabili sorgono per l'acquisto di mezzi tecnici, materiali di consumo, energia; variano linearmente in funzione del volume di produzione[18]. La scelta del MB comporta diverse combinazioni fra costi fissi e variabili: i costi fissi impegnano l'impresa ad usare la tecnologia a causa degli investimenti fino all'esaurimento della capacità produttiva dell'impianto. Pertanto una parte della capacità produttiva può essere trasferita all'esterno in outsourcing. Questo consente di trasformare i costi fissi in costi variabili ma espone maggiormente l'impresa al rischio della discontinuità delle forniture e del mercato. Alcune lavorazioni per la loro complessità e l'elevato livello di competenza richiesta suggeriscono l'affidamento a imprese esterne specializzate. Un altro elemento da considerare nella scelta fra produzione in proprio e outsourcing è la discontinuità del mercato del prodotto che richiede di variare il volume di produzione con l'adozione della strategia di lean production che consiste nel produrre solo la quantità richiesta evitando i costi di stoccaggio, di sovra-produzione e di struttura. L'analisi dei costi è la più importante sotto il profilo strategico per definire un modello di business redditizio e vantaggioso nei confronti della concorrenza. L'analisi dei costi di R&S durante le fasi di sviluppo del prodotto sono rilevanti e rappresentano l'elemento strategico decisionale per le PMI biotech per la messa a punto delle attrezzature di ricerca, sperimentazione, personale, protezione dei diritti di proprietà. L'acquisto di brevetti o delle licenze d'uso rappresentano oneri finanziari per l'azienda, in particolare per le startup, pertanto si raccomanda la protezione dei diritti di proprietà intellettuale sulle scoperte ad esempio dei segreti tecnologici, dei risultati sperimentali non ancor pubblicati che compongono i costi dei brevetti se l'introduzione sul mercato è ancora lontana. Generalmente questo blocco viene elaborato per ultimo, poiché è strettamente dipendente dai blocchi delle attività, risorse e partner chiave. I flussi di ricavi evidenziano l'importanza delle decisioni finanziarie nel business. Nel contest biotech è importante la determinazione del prezzo di prodotti che non essendo ancora sul mercato necessitano di una valutazione basata sui costi sostenuti inclusi i costi fisici e immateriali inclusi i costi di R&S che durano più anni e spesso non sono contabilizzati. I meccanismi di determinazione dei prezzi possono essere fissi o dinamici, ad esempio i prodotti possono essere venduti in base a un prezzo di listino fisso o venduti in base a una negoziazione dinamica, o ad accordi di scambio che possono avere un impatto significativo sui flussi delle entrate. Le transazioni vengono eseguite secondo i rapporti che intercorrono fra i partner: partnership, comodato, cessione di licenze, outsourcing, integrazione verticale. I ricavi sono le componenti positive della produzione e sono

[18] I costi totali sono dati dalla somma di costi fissi + costi variabili: CT = CFT + CVT. Frequentemente si considerano i costi per unità di prodotto detti costi medi o costi unitari: CT/q = CFT/q + CVT/q

quantificati dal prodotto fra prezzo unitario del prodotto moltiplicato per la quantità prodotta. Condizione necessaria per la sopravvivenza dell'impresa è di mantenere la superiorità dei ricavi ai costi e di garantirsi un certo livello di liquidità per evitare di chiedere prestiti a banche a costi spesso onerosi. Costi, ricavi e profitti sono le tre variabili economiche che evidenziano la capacità del MB di generare valore (vedi Tabb. 8.4 e 8.5). I profitti sono Individuati dalla differenza fra ricavi e costi e quantificano la performance commerciale dei prodotti venduti. Dai profitti, più correttamente reddito netto del bilancio di esercizio si può risalire ai risultati della gestione aziendale caratteristica ed extra-caratteristica. Con il ROI si individua il reddito operativo rispetto al capitale investito e con il ROE il rendimento globale della gestione ovvero il ROI ponderato dai rapporti fra capitale investito rispetto il capitale proprio (Ci/Cn) e dal rapporto fra rendimento netto di gestione rispetto il rendimento operativo (RN/RO). Per capire il significato di questi termini diamo una rappresentazione schematica del bilancio di esercizio.

Tabella 8.4. Schema di bilancio di esercizio a ricavi e costi riclassificato

Gestione caratteristica	*Importo*
+ Ricavi da vendita (V)	600
+ Rimanenze finali (140) - rimanenze iniziali (60)	90
= Valore della produzione (VP)	690
- costi del personale (CP = salari e stipendi)	124
- costi materie prime	110
- Costi di servizi	150
- costi di ammortamento	50
- costi diversi	16
= Risultato operativo (RO)	240
Gestione extracaratteristica	
+/- Saldo gestione finanziaria (+5 - 20)	-15
+/- Saldo gestione patrimoniale	225
+/- Saldo gestione straordinaria	11
= Risultato ante imposte (RAI)	236
- Imposte	-32
= Reddito (sin. utile o risultato) netto di esercizio	204

Ci	5000
CN	700
V	600
RO	240
EBTDA (VP - CP	566
RO (VP - somma costi)	240
ROI = RO/V*V/Ci in %	4,8
RAI = RO + sadi gest. Extra	461
RN	204
ROE (RV/CN) in %	29,14

Tabella 8.5. Ripartizione dei costi e ricavi e profitti per attività produttive

Attività produttive	*Quantità*	*CFT*	*CVT*	*CT*	*RT*	*Profitto*
Attività 1	500	1250	2500	3750	4000	250
Attività 2	300	750	1500	2250	2700	450
Attività 3	200	500	1000	1500	2000	500
Totale	1000	2500	5000	7500	8700	1200

8.8.3 Clienti ed alleanze

Il cliente rappresenta il focus del business consiste nella individuazione di profittevoli segmenti di domanda per sviluppare nuovi mercati. In questo processo di L'azienda si propone di offrire risposte alle domande: "Per chi stiamo creando valore?", "Quali sono i clienti più importanti?", "Quale segmento di mercato rappresentano?", "Quali sono i driver della domanda: prezzo, reddito, gusti, attenzione ai messaggi, estetica o funzionalità del prodotto?"

La differenziazione del prodotto serve alle imprese per creare un regime di concorrenza non perfetta. Beni differenziati, pur essendo idonei a soddisfare lo stesso tipo di bisogno non sono completamente omogenei e quindi possono procurare dei vantaggi competitivi se dotati di un buon grado di sostituibilità, Ogni imprenditore, cerca di differenziare il proprio prodotto nella forma, nei servizi, nel marchio e nella immagine del prodotto valorizzati da strategie di comunicazione[19]. Un'impresa deve definire i tipi di relazioni che vuole stabilire con ciascun segmento di clienti. Lo sviluppo di relazioni con clienti sono motivate da a) acquisizione di nuovi clienti; b) fidelizzazione dei clienti già in essere; c) aumento dei segmenti di vendite. La scelta dei clienti è sostanzialmente legata al tipo di proposta di valore e alla sua attrattività su uno specifico gruppo di consumatori classificati per caratteristiche sociodemografiche e psicografiche che ne caratterizzano le abitudini, i comportamenti, le scelte e la disponibilità a pagare. Pertanto un'esplorazione preliminare del mercato di riferimento è opportuna attraverso una indagine motivazionale rivolta ad un panel qualificato di clienti. Verranno esplorati i seguenti aspetti della strategia di marketing:

Qual è l'affidabilità, le prestazioni, le garanzie offerte dal prodotto che si intende realizzare.

Rivolto all'azienda:

- Quali sono le aspettative dei clienti?
- Come verrà comunicato il prodotto, qual è il messaggio di marketing;
- Come viene valutato il servizio di assistenza clienti per quel prodotto specifico?
- Qual è il vantaggio competitivo?
- Quali prodotti possono garantirti i ricavi maggiori?

Rivolto al consumatore:

- I consumatori desiderano un nuovo prodotto?
- Quali funzionalità di prodotto sono più apprezzate dai consumatori?
- Quali sono le caratteristiche intrinseche ed estrinseche che possono stimolarne l'attenzione?

[19] Ad esempio una strategia di differenziazione di prodotti farmaceutici può essere fatta in base alle seguenti leve: scelte di politica di posizionamento; strategie di marketing mix; proposta di servizio scelte di processo; scelte riguardanti le persone; politiche di assortimento; politiche di prezzo (prodotti di marca e generici); politiche di comunicazione; politiche di merchandising.

Il prodotto propone benefici (funzionali e psicosociali) e valori in grado di porre il prodotto su una scala di attrazione elevata.

Nel contesto biotech le scelte decisionali relative alla fissazione dei prezzi possono comportare diverse soluzioni nella rete delle alleanze che influenzeranno il modello di organizzazione aziendale da scegliere. Per esempio sfruttare commercialmente in proprio la tecnologia o brevettare e concedere licenze d'uso del prodotto, vendere il brevetto o massimizzare la quota di valore del capitale azionario dell'azienda, effettuare operazioni di fusione/acquisizione sono varie alternative possibili da considerare. Il tipo di proposta di valore fornisce una serie di spunti interessanti per le alleanze che si vogliono realizzare. Si inizia con l'esame delle attività programmate per identificare le risorse strategiche che possiede l'azienda e le risorse complementari attinte da imprese con le quali vengono sviluppate relazioni di collaborazione. La principale motivazione per cui le imprese desiderano partecipare ad alleanze o network è di acquisire risorse complementari o partecipare a forme di governo per ridurre i rischi di imitazione della innovazione che vogliono sviluppare. Le capacità dinamiche sottolineano che l'alleanza è un processo dinamico in continua evoluzione. È probabile che le imprese con maggiore dotazione di conoscenze complementari abbiano sviluppato una maggiore capacità di assorbimento e di conseguenza, siano in grado di trarre maggior vantaggio dalla partecipazione. Questa considerazione è particolarmente utile per le start up che possiedono un know how specifico e che integrate in un network possono affrontare più agevolmente il problema della messa a punto di un prodotto già a partire dai primi stadi di sviluppo dell'impresa. Diverse opzioni di alleanze sono possibili: partnership, relazioni contrattuali, network, reti, cluster, concessioni o acquisizione di licenze e brevetti, M&A; la scelta dipende dagli obiettivi del MB della impresa. L'alleanza garantisce maggiore indipendenza mentre la rete integra le imprese senza obbligarle a stipulare formalmente accordi di cooperazione. Il network include nella partecipazione più soggetti privati e pubblici che possono ampliare la portata degli obiettivi. La licenza comporta la cessione del diritto di utilizzare un prodotto innovativo pagando le royalties. Si presume che le imprese abbiano una chiara conoscenza dell'ambiente in cui operano, ciò comporta la condivisione di risorse e la capacità di sviluppare nuove conoscenze e processi innovativi. Il crescente interesse per il business nelle sue diverse versioni: business strategy, business plan, business model, core business, E-business, B2B ed altre soluzioni, enfatizza l'orientamento al mercato delle imprese che operano in ambito biotech. Ciò è attribuibile ai radicali cambiamenti intervenuti negli sviluppi biotech che impongono nuove tecnologie a costi crescenti, rapida obsolescenza dei prodotti, necessità finanziarie, crescente controllo del mercato da parte dei grandi gruppi biotech. I costi aumentano a causa delle caratteristiche del PT che impone nuovi metodi di ricerca basati su tecnologie informatiche (ICT), sulla ibridazione nelle

tecnologie abilitanti (KET), sulla pervasività della economia della conoscenza nei processi innovativi biotech e l'elevato rischio di perdite subite in un numero rilevante di progetti biotech. Il PT ha sviluppato il mercato delle tecnologie soft sviluppate su piattaforme biotech multi-prodotto e multiservizio, protette dai diritti di proprietà intellettuale venduti come singolo articolo o come parte di un pacchetto di prodotti. L'informatica è una delle componenti del PT che ha prodotto i cambiamenti più importanti nelle metodologie di ricerca di nuovi prodotti, fornendo potenti strumenti di analisi dati, di esami diagnostici e molecolari del DNA, con consistente riduzione dei costi gestionali. Essa ha anche contribuito a sviluppare nuovi approcci di mercato basati su modelli di simulazione del valore commerciale dei prodotti in fase di realizzazione. Un altro elemento d'ibridazione fra biotech e ICT è l'"Internet of thing" che ha mutato i rapporti fra le persone e le imprese, facilitando lo sviluppo delle relazioni inter-intraziendali, migliorando la valorizzazione dei prodotti rispondendo alle richieste dei clienti, con creazione di nuovi servizi di informazione. Ha facilitato l'accesso a grandi quantità di dati elaborati in informazioni utili mentre il potere del cliente è aumentato di pari passo con l'aumento della offerta e la facilitazione all'acquisto sui mercati diretti e on line con mezzi di pagamento non monetari. In base alla evoluzione della tecnologia si sono evoluti anche i modelli di business.

8.8.4 Canali di mercato

Per canali si intendono i mezzi con cui l'azienda interagisce con i clienti costruendo valore; si tratta dunque dei punti di contatto tra l'azienda ed i suoi acquirenti. Possono essere diretti quando sono di proprietà dell'azienda oppure indiretti quando la proprietà è dei suoi partner. I canali includono la comunicazione, la distribuzione e le vendite che l'azienda ha con il suo cliente al fine di fornire il valore. Questi punti di contatto consentono inoltre di offrire al cliente un'esperienza comprendendo anche i servizi post-vendita. I canali offrono le seguenti funzioni: 1. aumento di consapevolezza; 2. spiegazione della proposta di valore; 3. agevolazione dell''acquisto da parte del cliente; 4. fornitura di valore; 5. fornitura di servizi di agevolazione post-acquisto.

8.8.5 Risorse chiave

Le risorse chiave servono all'impresa per poter creare e sostenere la propria proposta di valore diretta ai propri segmenti di clienti. Sono distinte in materiali ed immateriali e sono utilizzate per mantenere le attività intorno al cliente, inclusa la creazione di proposte di valore, canali di mercato e relazioni con il cliente. Queste risorse possono essere di diversa natura a seconda delle caratteristiche aziendali. Le risorse chiave per le PMI biotech sono personale qualificato, know-how, tecnologie esclusive, brevetti (risorse idiosincratiche).

8.8.6 Partner chiave

A seconda degli scopi vengono distinte in: i) partnership finalizzate alla ottimizzazione dei processi ed al conseguimento di economia di scala; ii) partnership per condividere i rischi della venture e ridurre la incertezza di specifiche attività e processi produttivi. Il primo punto si riferisce al contributo in c.to capitale per riallocare risorse e attività in modo profittevole secondo il criterio delle dimensioni utilizzando anche l'outsourcing. Il secondo punto si riferisce alla riduzione del rischio attraverso alleanze strategiche coinvolgendo nella gestione soggetti più preparati. L'acquisizione di risorse specifiche avviene attraverso forme di outsourcing tipo licenze, partnership varie o gestioni miste come spesso accade fra DBF e grandi case farmaceutiche. Nella scelta dei partner è inevitabile ricorrere al modello organizzativo che s'intende attuare nella scelta del business. Di seguito si riporta uno schema di possibili soluzioni organizzative in ambito farmaceutico.

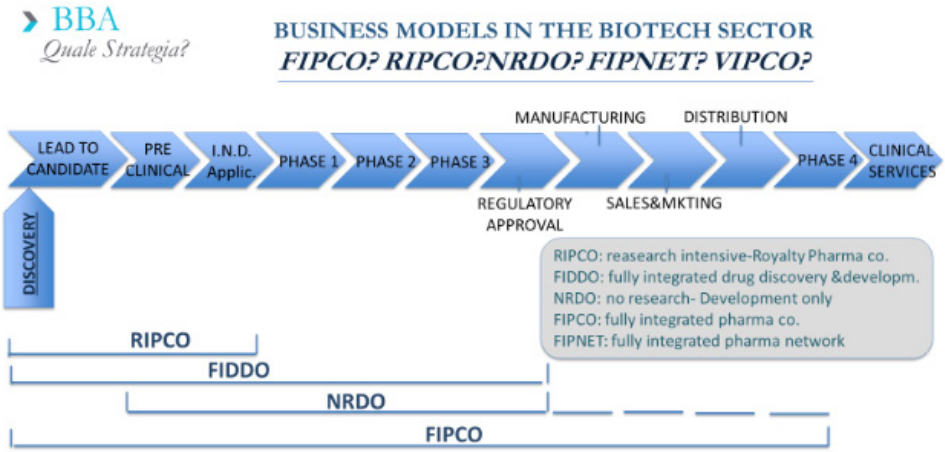


Figura 8.6. Modelli di business sviluppato sulla filiera biotech farmaceutica

Modello a Rete (anche: Verticale)

Nel biotech, questo modello significa generare ricavi da diverse fasi di un processo. Ad esempio, nel bioprocessing, il fornitore di materie prime, il generatore di terreni di coltura cellulare, la società di fermentazione/produzione e le società di logistica dipendono tutti l'uno dall'altro. Nel modello di business verticale, ogni società coinvolta nell'intero processo fa riferimento allo stesso proprietario e quel proprietario genera entrate durante tutte le fasi della value chain. Questo modello è adatto a situazioni che richiedono di lavorare insieme secondo logiche complesse e di interconnessione.

Modello Piattaforma

Il modello di business Piattaforma prevede lo sviluppo di una piattaforma

tecnologica e quindi i ricavi deriveranno prevalentemente dalle attività di licensing, dalla vendita di servizi di consulenza, dall'attività di co-development e co-research. Il modello Piattaforma è diffuso nel Biotech perché chi ha molecola o prodotto veramente innovativo, può ragionevolmente sfruttare l'innovazione di proprietà per un lungo periodo prosperando esclusivamente sui ricavi delle licenze e co-R&D per progetti verticali. Il modello è di tipo orizzontale in base al quale un'azienda produce, ad esempio, un kit di rilevamento che utilizza bioindicatori mirati, ovvero apparecchiature monouso uniche come piastre per array specifici o software per un uso specifico come la modellazione delle proteine. Chiave per lo sfruttamento nel tempo di questo modello è mantenere l'unicità, tramite brevetti o tecnologia comunque avanzata, in modo che la concorrenza non riduca i prezzi con un prodotto d'imitazione o efficacia similare e meno costosa. Una società che attua questo modello di business può essere classificata come fornitrice di servizi. La massiccia intrusione del digitale nel settore facilita lo sviluppo di soluzioni avanzate di service design e UX (User Experience) per estendere il modello lungo logiche ancora più innovative e differenzianti.

Modello Biotech completamente integrato

La società completamente integrata (modello FIPCO), tipico del farmaceutico iniziale, è un modello verticale specializzato nello sviluppo di un prodotto farmaceutico. Questo modello di business, tipico del Pharma fino agli anni '90, è ora quasi sempre una seconda o terza scelta anche per le Big Pharma per gli enormi costi e tempi necessari per il go-to market.

8.8.7 Attività chiave

Le attività chiave descrivono l'azione che deve essere intrapresa per mantenere il modello di business funzionante. Le attività sono necessarie per utilizzare le risorse chiave per servire il cliente. Possono essere caratterizzate nella produzione e per la risoluzione dei problemi e attività di piattaforma o rete. Le attività di produzione cercano di migliorare un prodotto o un servizio. Le attività di piattaforma e rete sono importanti per i modelli di business che identificano la piattaforma stessa.

8.8.8 Relazioni: network e reti

Aspetti relazionali: secondo indagini recenti, le competenze e le capacità scientifiche e professionali del personale, che rappresentano lo stock di risorse interne disponibili dell'impresa, sarebbe diminuita d'importanza rispetto le risorse esterne, per i progressi nelle ICT in grado di accelerare le innovazioni biotech: sequenziamento rapido, bioinformatica, HTS, NGS realizzate su piattaforme.

Il livello di maturità raggiunto dalla impresa biotech consente di attribuire una importanza maggiore alle competenze manageriali rispetto le competenze scientifiche e tecniche. Nel successo dell'impresa assume importanza la capacità di analizzare lo scenario (Analisi Pestel) e prevedere l'evoluzione delle variabili in grado di incidere sui risultati economici della impresa. Pertanto si riportano gli elementi più rilevanti ai fini decisionali: i) analisi del ciclo di vita del prodotto, previsioni dei flussi di ricavi e costi, modelli organizzativi ed analisi del rischio; ii) studio dell'ecosistema in cui cresce il business: fattori macro e micro economici, effetti di nuove applicazioni derivate dalla intelligenza artificiale e gli effetti distruttivi sulle precedenti tecnologie; iii) la capacità di assorbimento generata dagli effetti positivi di collaborazioni in outsourcing con sviluppo di partnership; iv) la gestione della piattaforma tecnologica e la sua finalizzazione a prodotti e servizi offerti e modalità di cessione; v) lo sviluppo del business orizzontale e verticale con esplorazione delle potenzialità di mercato e scelta dei modelli di business adatti alle caratteristiche dell'impresa, vi) studio delle caratteristiche del cliente e del posizionamento nel mercato di riferimento; vii) la capacità di implementare relazioni pubbliche nei vari stadi di sviluppo della catena.

Tabella 8.6. Schema del BMC di Osterwalder e Pigneur strutturato su quattro aree gestionali e nove blocchi di attività

Gestioni	*Blocchi*	*Descrizione*
1 - Prodotto	Proposta di valore	Proposta innovativa di valore dell'azienda per i clienti: studio del problema, area di applicazione, proposta di soluzioni
2 - Relazioni con il cliente	Clienti	Tipologia e segmenti di clienti selezionati dall'azienda
	Catena del valore	Valore prodotto dalla filiera
	Canali di distribuzione	Canali di mercato selezionati in funzione dei clienti
	Network relazionale	L'insieme dei legami fra azienda, clienti e fornitori
	Partnership strategiche	Insieme di accordi di partnership tra più aziende al fine di creare
3 - Infrastrutture	Configurazione di Valore: attività chiave	La combinazione di attività e risorse (tecnologie) necessarie per produrre e consegnare valore al cliente
	Capacità e risorse chiave	Insieme di risorse materiali, immateriali, competenze per produrre valore per il cliente
4 – Gestione economica e finanziaria	Struttura costi/ricavi	Rappresentazione monetaria dei flussi di costi, ricavi, profitti generati dal MB e misure di performance
	Fonti finanziamento	Interne, esterne
	Strategie di business	Scelta delle leve più opportune per sviluppare il giro d'affari
	Vantaggio competitivo	Strategie di R&S, prodotto, clienti, mercati per ottenere VC

Di seguito sono riportate le quattro aree della amministrazione aziendale alle quali sono assegnati i nove blocchi di attività MBC:

1) area della strategia aziendale: gestione di beni e servizi prodotti dalla piattaforma che genera i costi/ricavi. Le fonti di informazione sono I dati derivati dall'analisi di bilancio;
2) area delle risorse e competenze strategiche: orientamento sistemico alla proposta di valore e catena del valore per migliorare il vantaggio competitivo;
3) area delle relazioni inter-organizzative: sviluppo del partenariato con relazioni estese a più stadi della catena e processi integrativi di vario tipo;
4) area dell'interfaccia col cliente: strategia di business per migliorare la customer satisfaction in funzione delle caratteristiche del cliente.

A seconda del modello di business scelto a questi nove blocchi di attività vengono assegnati pesi diversi per le quattro possibili strategie di business (Fisken e Rutherford, 2002) orientate rispettivamente a: innovazione di prodotto (orientamento tecnologico secondo la strategia technology push), sviluppo relazionale (orientamento network per una innovazione complementare e sistemica), e relazioni col cliente.

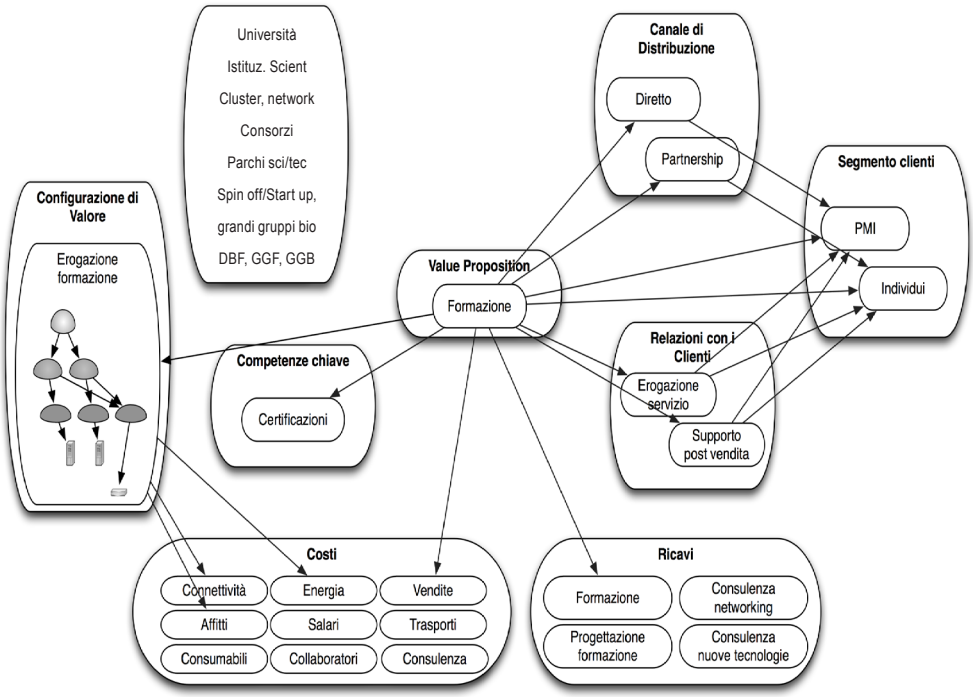


Figura 8.7. Rappresentazione grafica della struttura a blocchi del BMC (Osterwalder e Pigneur, 2010)

Tabella 8.7. Schema tabulare del BMC

1 – Segmento clienti *Domande chiave:* A quali clienti si rivolge la proposta di valore Quali sono le categorie di clienti più importanti Quali sono le loro caratteristiche sociodemografiche e psicografiche Utilizza la piramide di Maslow per individuare la customer satisfaction Quali sono i loro desideri manifesti/inconsci Qual è il valore più importante recepito Qual è il meno costoso Qual è più appropriato alla cultura del cliente	**2 – Proposta di valore** *Domande chiave:* Quali valori vengono trasmessi ai clienti con il prodotto/servizio Quali sono i problemi dei clienti risolti dalla proposta e quali bisogni o desideri vengono soddisfatti. Quali pacchetti di prodotti e servizi vengono offerti a ciascun segmento clienti e a che prezzo Com'è conosciuta ed apprezzata l'immagine del prodotto e dell'azienda produttrice Qual è l'effetto marca sul cliente Qual'è il valore del mark up	**3 – Scelta dei canali di mercato** *Domande chiave:* Attraverso quali canali s'intende raggiungere i clienti target Quali tecniche di consegna prodotti Come sono integrati i canali Quali funzionano meglio Quali sono più efficienti a livello di costi Come vengono finalizzati alle abitudini dei clienti Come vengono scelti
4 – Relazioni con i clienti *Domande chiave:* Quali segmenti di mercato si vogliono fidelizzare Che tipo di relazione si intende stabilire con i clienti? Come sono integrati col resto del business model Qual è il costo di mantenimento dei clienti Qual è il costo di accrescimento dei clienti	**5 – Flusso di ricavi** *Domande chiave:* Qual è il prezzo attuale del prodotto È concorrenziale rispetto analoghi prodotti? Qual'è il prezzo limite che possono pagare I clienti Come pagano i clienti Come vorrebbero pagare i clienti Quanto il ricavo di uno specifico prodotto contribuisce al ricavo	**6 – Struttura dei costi** *Domande chiave:* Quali sono le categorie di costo più rilevanti: costi strategici (fissi-variabili), diretti-indiretti, espliciti-impliciti. Come incidono i costi fissi sull'assetto futuro dell'azienda. Costi più cari rispetto alle entrate da attività produttive Come variano i costi rispetto la scalabilità della produzione Come si raggiungono economie di scala e scopo
7 Attività chiave *Domande chiave:* Quali K. A sono necessarie per sviluppare la value proposition Quali sono i canali distributivi Quali sono le relazioni con i clienti Quali sono i flussi di ricavi attesi	**8 – Partner chiave** *Domande chiave:* Chi sono i partner chiave Chi sono i fornitori chiave Quali risorse chiave si acquisiscono dai key partner key activities svolte dai partners	**9 – Risorse chiave** *Domande chiave:* Quali sono le risorse chiave che necessita la value proposition per la sua realizzazione rispetto a: i) canali distributivi più efficaci ii) relazioni con i clienti iii) flussi di ricavi attesi

8.9 Evoluzione dei modelli di business

Le imprese biotech per strutturare un MB secondo lo schema dianzi illustrato debbono affrontare diversi problemi a partire dall'adozione di tecnologie innovative combinate su piattaforme per la realizzazione di diversi prodotti, processi, ecc. per sfruttare le economie di scala/scopo, per organizzare le attività produttive e coordinarle con le attività degli stadi a valle della catena. Teece (2010), assume che i mercati non siano il mero strumento per creare e distribuire valore attraverso lo scambio. Spesso a causa delle loro imperfezioni, non sono in grado di assicurare una equa distribuzione del valore ai partecipanti e causa dei costi di transazione. L'impresa attraverso il BP è in grado di produrre innovazione e di contrastare la inefficienza di mercato con strumenti di business atti a creare valore. L'evoluzione dei modelli di business in ambito biotech è stata dettata dai cambiamenti in atto nella industria biotech: progressi tecnologici, comportamenti opportunistici degli stakeholder a causa delle imperfezioni di mercato, comportamenti dei consumatori, crescita dei costi della ricerca, insostenibilità del sistema sanitario e altro. Nuovi modelli operativi "in rete" adattati alla innovazione di business aperta e la crescente complessità nel governo delle nuove tecnologie a costi di accesso drasticamente crollati, sono gli elementi più evidenti del cambiamento che inducono le imprese biotech a ripensare a come affrontare il rapporto fra innovazione e modelli di business. Ne è emersa una evoluzione dei MB: i modelli FIPCO (Fully Integrated Pharmaceutical Company), e FILSCO (Fully Integrated Life Science Company), rappresentano modelli a integrazione vincolata apparsi all'inizio dello sviluppo industriale biotech dettati dalla necessità di coordinare all'interno del GGF o GGB le fasi di R&S, produzione e commercializzazione da parte di un'unica impresa che dispone anche delle risorse finanziarie, organizzative per finanziare e coordinare la filiera. Il secondo modello della piattaforma è un'evoluzione del primo poiché consente anche a DBF start up di sviluppare prodotti innovativi e di commercializzarli direttamente attraverso piattaforme anche se ciò appare nella maggioranza dei casi complicato. Il terzo modello della rete rappresenta l'applicazione di tecnologie informatiche in grado di accelerare lo sviluppo della catena del valore dalla ricerca al business. Il modello diversificato è più recente e si basa su grandi aziende farmaceutiche che ampliano il loro core business nella fornitura di prodotti correlati attraverso collaborazione in forma di licenze e partnership, fusioni e acquisizioni. I modelli di collaborazione in network sono i modelli di business del futuro, anche se ci sono perplessità riguardanti la ripartizione dei profitti tra i partner. Il modello a blocchi di Osterwalder suggerisce che questi tre MB possano coesistere ed essere applicati a situazioni diverse. Teece (2010), riconosce due modelli di business diffusi per la creazione di valore con i quali le imprese possono sviluppare tecnologie e mercati nuovi

e in continua evoluzione. Il primo è il modello di business integrato, in cui le imprese controllano l'intera catena del valore per la loro offerta di prodotti. L'altro è il modello di business basato su concessione di licenze, basato sui diritti di proprietà intellettuale e ceduti in licenza ad altre imprese. Il modello in rete è quello che si è proposto più recentemente a seguito degli sviluppi scientifici facilitati dalle interazioni in rete fra i soggetti della innovazione di cui ha approfittato ampiamente la industria biotech. La rete facilita lo sviluppo della piattaforma come struttura su cui s'innestano le varie tecnologie che collaborano alla risoluzione di uno o più problemi. l modello Piattaforma è diffuso nel Biotech perché chi possiede la molecola o un prodotto biotech veramente innovativo, può ragionevolmente sfruttare l'innovazione di proprietà per il periodo di durata del brevetto, prosperando esclusivamente sui ricavi delle licenze e co-R&D nei progetti verticali. Il modello pienamente integrato FIPCO è stato rimodellato per la maggiore autonomia di cui godono i creatori di innovazione start up o spin off che dispongono di maggiore autonomia finanziaria nello stadio di R&S e possono cedere le loro innovazioni secondo diversi accordi con il GGF. Prendendo come esempio l'industria farmaceutica si osservano i seguenti cambiamenti a livello mondiale:

- il modello farmaceutico FIPCO di grandi dimensioni sta passando da un'organizzazione verticale pienamente integrata ad una più snella e specializzata con collaborazioni flessibili fra DBF e GGF; a livello territoriale si è passato da una rete hub ad una configurazione hotspot;
- i prodotti sviluppati con metodi biologici e specializzati rappresentano circa il 50% del mix di prodotti e portfolio;
- la crescita dei ricavi è trainata principalmente dai mercati emergenti, in particolare dalla Cina.

Il periodo 1995-2005 è stato caratterizzato da diverse operazioni di fusioni ed acquisizione, fra le quali menzioniamo: Astra e Zeneca, Ciba-Geigy e Sandoz, Pfizer e Warner Lambert, Sanofi e Aventis, Glaxo e SmithKline e Pfizer con Pharmacia nel 2003. A partire dagli anni 2000, la grande industria farmaceutica ha iniziato ad adottare un modello più "snello e mirato" disinvestendo gli asset non core e concentrandosi sulle aree focus. Si tratti di alcuni esempi recenti: Abbott si è diviso in due parti [un'impresa innovativa (AbbVie) e una società sanitaria diversificata (Abbott)]; GSK e Novartis hanno scambiato la loro attività di oncologia, salute dei consumatori e vaccini per creare organizzazioni mirate con GSK che aumenta l'attenzione sulla salute dei consumatori e sui vaccini e Novartis sull'oncologia; Astra-Zeneca ha ristretto l'attenzione a tre aree terapeutiche focus: oncologia, metabolismo cardiovascolare e respiratorio, infiammazione e malattie autoimmuni. In questo riassetto ha ridotto le malattie infettive ed ha creato un'unità virtuale semi-autonoma per neuroscienze. Bristol Myers-Squibb (probabilmente il GGF più in evoluzione) ha ceduto gran parte della divisione (di-

spositivi medici, nutrizione, salute dei consumatori, aree di terapia multipla) per posizionarsi come azienda specializzata in oncologia, cardiologia e virologia. Nel periodo successivo, fino al 2015, Roche e Genentech per la biologia (2009) e Sanofi e Genzyme per le malattie rare e la biologia (2011), l'acquisizione di Wyeth da parte di Pfizer per i biologici e di Hospira per entrare nel business biosimilare e l'acquisizione da parte di AbbVie di Farmacia che per il business oncologico e per controbilanciare l'emergere di Humira sono le maggiori operazioni di fusione. Le acquisizioni in questo periodo sono state dettate dalla necessità di costruire capacità complementari piuttosto che dall'obiettivo di "leadership di mercato" L'ultimo decennio, è stato caratterizzato dal passaggio dall'hub all'hotspot e dalla tendenza delle imprese a collocarsi all'interno di hotspot di bioscienze – i cluster di innovazione come Boston, San Francisco, San Diego, Cambridge e Londra nel Regno Unito, Shanghai – sono diventati sempre più centri chiave rappresentativi della innovazione biotech. La localizzazione delle loro unità di ricerca in questi hotspot consente ai ricercatori farmaceutici di lavorare a stretto contatto con ricercatori esterni e medici nello sviluppare nuove conoscenze nella pipeline farmaci, adottando un modello molto più aperto e interattivo rispetto il modello hub chiuso. Novartis è stato probabilmente un GGF pioniere di questa tendenza, trasferendo la sua sede di ricerca a Cambridge, Massachusetts, nei primi anni 2000, imitata da molte grandi aziende farmaceutiche. Nel 2013 Astra Zeneca ha annunciato il trasferimento della sua sede di ricerca da Alderley Park, Regno Unito, a Cambridge, Regno Unito, un ricco ecosistema scientifico e imprenditoriale. Nel 2013 JNJ ha stabilito i suoi centri di innovazione in hotspot chiave a livello globale fra San Francisco, Boston, Londra e Shanghai; Merck e BMS stanno seguendo questo approccio. I GGF hanno cambiato i loro target di business dallo sviluppo delle cure primarie con farmaci di piccole molecole a farmaci speciali e biologici mirati ad esigenze mediche non ancora soddisfatte. Tale tendenza è stata causata da diversi fattori: una migliore comprensione della biologia delle malattie sottostanti per sviluppare farmaci mirati; innovazione scientifica e tecnologica sviluppata con metodi biotech; medicinali personalizzata e diagnostica complementare; favorito da un quadro normativo che ha abbreviato i tempi di sviluppo di tali medicinali; con maggior sicurezza di prezzi e di rimborsi. Le pipeline di sviluppo farmaci hanno chiaramente mostrato una maggiore attenzione ai farmaci speciali e biologici come parte dei portafogli aziendali complessivi, con il 40% di molecole allo stadio clinico di tipo biologico, la quota è del 30% e del 58% per i biologici per Sanofi ed Eli Lilly, rispettivamente, (dati di Salute IMS). I principali GGF stanno rapidamente ridefinendo i loro business in due direzioni: (i) attività diversificate, come Abbott, Bayer, Eli Lilly, GSK, JNJ, Merck e Sanofi, che hanno un mix di diagnostica, generici, dispositivi medici, farmaci innovativi, salute dei consumatori e salute degli animali imprese raccolte in un'unica organizzazione ombrello; (ii) imprese biofarmaceutiche come AbbVie, Astra-Ze-

neca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer e Roche, che si concentrano principalmente su farmaci innovativi (Novartis e Pfizer stanno orientandosi verso il biopharma puro basato su piani strategici di collaborazioni per cedere o dividere le attività non core e adiacenti).

Tabella 8.8. Diversificazione delle strategie di business dei GGF mondiali

Expanding organizations		*Company*		*Leaner, focused organizations*
Astra and Zeneca merger	1999	AstraZeneca	2014	Narrow therapy areas from five to three
Acquired MedImmune	2007			
Merged with Schering	2006	Bayer	2014	Divested material science and specialty chemicals businesses
Acquired biologics expertise through Medarex	2009	Bristol-Myers Squibb	2008	Divestiture of medical imaging and wound care businesses
			2009	Spin-off of nutrition business Mead-Johnson
			2014	Divested diabetes business to AstraZeneca; focus on three therapy areas
Merger of GlaxoWellcome and SmithKline Beecham	2000	GlaxoSmithKline	2014	Swapped oncology for consumer health and vaccines with Novartis
Acquired Schering-Plough	2009	Merck	2014	Divested consumer health to Bayer
Merger of Ceiba-Geigy and Sandoz	1996	Novartis	2014	Divest animal health to Eli Lilly; swapped vaccines and consumer health for oncology with GSK
Acquired Warner Lambert	2000	Pfizer	2006	Divested consumer health to JNJ
Acquired Pharmacia	2003		2012	Spin-out animal health unit (Zoetis)
Acquired Wyeth	2009		2012	Divested nutrition business to Nestle
			2015	Acquired Hospira for biosimilars
				On track to split into three businesses: innovative pharma; established products; oncology/vaccines
Acquired biologics expertise through Genentech	2009	Roche		
Merger of Synthélabo and Sanofi	1999	Sanofi	2011	Acquired biologics expertise through Genzyme
Merger of Aventis and Sanofi	2004			
		Abbott	2013	Split into two companies: Abbott for diversified healthcare products and AbbVie for innovative pharma business
		AbbVie	2015	Acquired Pharmacyclics for oncology business
		Baxter	2015	Divested innovative pharma business as Baxalta

8.10 Descrizione del modello di business di Abell

Il modello di business (MB) ha lo scopo di fornire una chiave di lettura della strategia incentrata sulla proposta di valore da distribuire alle diverse categorie di stakeholder (soggetti che contribuiscono a realizzare le attività della catena del valore). Il modello di business (MB) proposto da Abell è una rappresentazione semplificata del BMC di Osterwalder, poiché condensa i nove blocchi in soli tre blocchi orientati ai clienti. Elementi fondanti della strategia di business secondo l'approccio Abell sono:

1) definizione di scenario: PESTEL analysis (Politica, Economica, Sociale, Tecnologica, Ecologica, Lavoro);
2) definizione della vision, mission, obiettivi e valori, coerenza, innovazione, orientati al lungo periodo;
3) ricognizione delle risorse: interne ed acquisite dalla rete relazionale o dal mercato;
4) organizzazione manageriale: gestione delle decisionali inerenti la gestione, la strategia ed il rischio.

La Figura 8.8 seguente riporta lo schema della strategia di business di Abell.

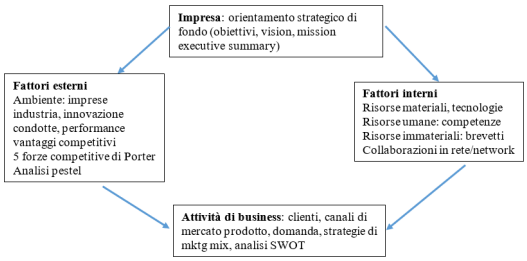


Figura 8.8. Quadro strategico generale di Abell per la elaborazione della strategia di business

Occorre fare una distinzione preliminare fra orientamento strategico di fondo e strategie. L'orientamento strategico di fondo detta lo sviluppo a lungo termine, non necessariamente definito nei dettagli ma orientato ad acquisire obiettivi segnalati nella mission d'impresa. La strategia è descritta in dettaglio attraverso decisioni di breve periodo inerenti la gestione annuale. Affinché le persone che compongono la direzione e lo staff dell'impresa operino in maniera coordinata è necessario che abbiano interiorizzato chiaramente i principi di fondo contenuti nella vision e mission, ed abbiano individuato la traiettoria di crescita dell'impresa, con la definizione del piano gestionale delle attività, delle risorse e dei tempi di esecuzione delle attività. Ai fini gestionali occorre predisporre gli strumenti necessari per svolgere le tre componenti dell'amministrazione aziendale: i) gestione (tecnica, economica, finanziaria); ii) organizzazione del personale con definizione dei reparti componenti la catena: logistica

in entrata e uscita, produzione, marketing, R&S ed assegnazione di mansioni, compiti e responsabilità; iii) rilevazione dei risultati di gestione mediante gli indicatori di redditività degli investimenti. Principali strumenti dell'analisi di BP sono il bilancio di esercizio e alcuni indicatori di gestione quali EBTDA, ROI, ROE, ROS, ROD, effetto leva.

La strategia di lungo periodo è di tipo congetturale fatta sulla base della previsione evolutiva delle tecnologie e mercati e si avvale di strumenti finanziari quali: VAN, TIR, PBP, analisi costo-volume, indicatori di scala.

Il MB inizia con l'analisi di scenario PESTEL basata su sei variabili:

Fattori politici: politica fiscale, diritto del lavoro, diritto ambientale, restrizioni commerciali, tariffe doganali, i beni o le pratiche di cui è proibita la commercializzazione (prodotti OGM, clonazione, embrioni).

Fattori economici: a) di tipo macro quali crescita economica, tassi di interesse, i tassi di cambio, tasso di inflazione, politiche favorevoli alla crescita ed alla occupazione. Questi fattori hanno un grande impatto sulla scelta delle strategie di sviluppo delle imprese. Ad esempio, i tassi di cambio impattano sulle scelte delle imprese che importano-esportano e possono determinare il vantaggio competitivo incidendo sui costi di produzione dei beni, sul costo del denaro; b) di tipo micro, influenzano le scelte più direttamente delle imprese incidendo sul costo dei fattori materiali di capitale e lavoro usati dall'impresa, sui costi immateriali di ricerca di personale qualificato o di brevetti per sviluppare prodotti innovativi.

Fattori sociali: gli aspetti culturali, socio-demografici, il tasso di crescita e di istruzione della popolazione, la distribuzione per età. Le dinamiche dei fattori sociali possono produrre effetti significativi sulla consistenza e sulle caratteristiche della domanda reale e potenziale di un'azienda.

Fattori tecnologici: gli aspetti ecologici e ambientali, l'automazione, la tecnologia di incentivi e il tasso di cambiamento tecnologico. Essi possono determinare le barriere all'ingresso, una scala minima efficiente a livello di produzione e influenzare le decisioni di outsourcing. Inoltre, cambiamenti tecnologici possono influenzare i costi, la qualità e la spinta verso l'innovazione.

Fattori ambientali: meteo, clima, cambiamenti climatici. In generale, la consapevolezza del cambiamento climatico influenzerà le strategie d'impresa verso la ricerca di soluzioni eco-compatibili, sia per la sostenibilità dei processi produttivi e dei prodotti offerti sul mercato.

Fattori legali: diritto dei consumatori, diritto antitrust, diritto del lavoro, della salute e della sicurezza. Questi fattori possono influenzare il modo in cui un'azienda opera e come si può organizzare al proprio interno, i suoi costi e la domanda per i suoi prodotti.

Il modello di business di Abell è fondato su tre variabili responsabili del successo: i) gruppo clienti, ii) funzioni d'uso del prodotto; iii) tecnologia ovvero

le modalità tecniche attraverso cui l'impresa intende realizzare il prodotto per soddisfare i bisogni dei clienti. Il target economico di riferimento viene definito in termini di risposta ai bisogni dei clienti, il prodotto/servizio di un'impresa rappresenta la risposta alle richieste del cliente ed il profitto che emerge dalla differenza fra ricavi e costi rilevati dalla gestione caratteristica dell'impresa. Le tre dimensioni (vedi parte destra della Fig. 8.9) formano un solido tridimensionale il cui volume calcolato sulle tre variabili quantifica l'ASA, (Area strategica d'affari o Strategic Business Unit.

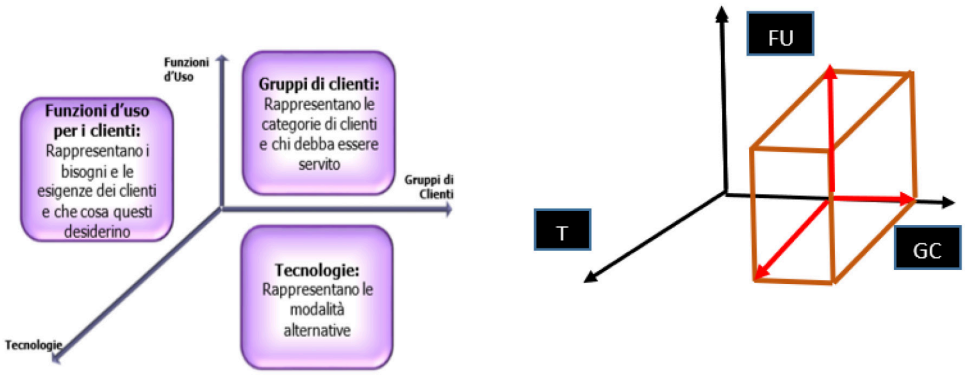


Figura 8.9. Rappresentazione tridimensionale del business ed area strategica degli affari secondo Abell

L'area strategica di affari (ASA, definita anche "strategic business unit) si può quantificare con un valore che è la risultante della composizione delle tre componenti del business ottenuta dal prodotto fra i tre vettori[20]. Essa evidenzia visivamente l'effetto della combinazione fra decisioni aziendali relative la scelta della tecnologia e decisioni di mercato relative alle funzioni d'uso del prodotto rispetto i segmenti di clienti. L'ASA opera indipendentemente ma comporta delle conseguenze in termini di decisioni sulle variabili del business e sulla responsabilità degli addetti. Le ASA possiedono una struttura economica autonoma, sono presenti in aree competitive di business e richiedono una conduzione strategica specifica per singolo business. Pertanto per applicare l'ASA secondo l'approccio suggerito da Abell occorre:

[20] Assumendo che i tre vettori siano disposti ortogonalmente il valore del modulo risultante dalla loro composizione i è il seguente: $v = \text{radq}\ (GC^2 + FU^2 + T^2)$. In questo modo possiamo quantificare con un solo numero il successo del business derivante dalla composizione dei tre vettori riportate in rosso nella figura. Es. dati i seguenti pesi alle variabili: T = 50, GC = 60, FU = 80, si ottiene v = 111,28. Il limite segnaletico dell'indice è che si ottengono gli stessi valori per componenti che variando in direzioni opposte, generano lo stesso valore, l'aspetto positivo è che si può verificare l'impatto di una variabile sul valore della strategia di business. Moltiplicando questi valori 60*80*50 = 240000 si ottiene il volume della figura che indica l'ASA (Area strategica di affari)

1) individuare i criteri di classificazione delle possibili ASA a scelta dell'impresa;
2) individuare i criteri di segmentazione del mercato in funzione delle caratteristiche dei clienti;
3) costruire la matrice prodotti/mercati;
4) raggruppare le combinazioni prodotti/mercati funzionali alle ASA.

Di seguito si riportano alcune definizioni direttamente deducibili dal modello di Abell.

1) Tecnologia: combinazione di fattori finalizzata ad attività di business.
2) Business: scelta di gruppi di clienti secondo le funzioni d'uso, solitamente basate su una sola tecnologia.
3) Settore: più business (più gruppi di clienti e di funzioni) basati sulla stessa tecnologia.
4) Mercato: determinate funzioni svolte per determinati gruppi di clienti e comprende le tecnologie alternative utilizzate per svolgere le funzioni considerate.

Si passa ora a definire i tre elementi fondamentali individuare una strategia orientata al cliente:

- tipologia di clienti: occorre classificarli in categorie (gruppi o segmenti) secondo caratteristiche sociodemografiche o psicografiche per finalizzare il prodotto/servizio alle loro attese e disponibilità all'acquisto. (es. malati, malati cronici, malati terminali, problemi metabolici o patologie infettive da virus, batteri o difetti nutrizionali);
- individuazione dei bisogni da soddisfare e della loro gerarchia: i) condizione socio-demografica dei clienti stessi: età, reddito, composizione della famiglia, luogo di abitazione, educazione, abitudini, stili di vita, ereditarietà a certe malattie, precedenti patologie; ii) che cosa cercano i clienti? Una risposta generale è offerta dalla piramide di Maslow: i clienti cercano prima di soddisfare i bisogni primari (fame, sete…) quindi cercano di soddisfare i bisogni secondari (sicurezza, appartenenza, autostima, autoaffermazione);
- modalità di soddisfacimento dei bisogni dei clienti. Secondo il modello della «customer satisfaction» l'assuefazione del consumatore al prodotto procede per fasi: 1) osservazione ante acquisto e ricezione di stimoli sensoriali dal prodotto; 2) acquisto del prodotto classificato experience good; 3) verifica della performance nell'uso destinato, il bene diventa experimented good; 4) livello di soddisfazione; 5) fidelizzazione all'acquisto.

Esistono poi modelli di business sperimentali dove le imprese competono principalmente in funzione del mercato e della clientela, con forte dipendenza da soggetti terzi pubblici e privati fornitori di servizi sanitari.Il focus della strategia aziendale consiste nella definizione di obiettivi e target che s'intendono conseguire estraendo valore dalle attività pianificate secondo strategie orientate a quelle variabili che possono garantire il maggior successo di mercato ed introducendo le innovazioni necessarie a realizzare vantaggi competitivi.

8.11 Modelli di business delle imprese biotech in Italia

Secondo diversi autori, il modello di business più diffuso è una piattaforma che amplia lo spazio produttivo sia in termini di collaborazioni fra imprese collegate fra loro secondo diverse modalità di relazioni e di diversificazione di prodotti. Questo modello consente di utilizzare le risorse produttive e le conoscenze scientifiche diversificate (scienze omiche, chimica, bioinformatica, statistica) dei partner di filiera per realizzare modelli flessibili di produzione che meglio si adattano ad un ambiente di mercato fortemente condizionato dalle strategie di multinazionali usando diversi tipi d'integrazione per diversificare il rischio. Secondo Onetti e Zucchella (2008), le imprese che operano nel contesto biotech sono caratterizzate da:

- imprenditore opera in un contesto caratterizzato dalla presenza di MNC;
- il modello d'impresa individuale è largamente superato dalle caratteristiche del biotech;
- il fattore dominante della tecnologia è la scienza che caratterizza processi innovativi continui;
- la combinazione di svariate tecnologie abilitanti e dell'informatica hanno accelerato il cambiamento;
- le reti d'impresa caratterizzano l'organizzazione industriale del settore;
- i rapporti di collaborazione con altre imprese, università ed istituzioni consentono di realizzare una completa catena del valore;
- i modelli di business rispecchiano questo tipo di organizzazione in rete;
- compare la figura inedita di imprenditore – scienziato che ha maturato elevati livelli di formazione scientifica e con la pratica ha maturato competenze economiche per gestire un'impresa biotech;
- a natura asimmetrica della conoscenza, la crescente privatizzazione delle novità, la difficoltà di decodificare l'innovazione accresce l'importanza della competenza scientifica mentre la competenza gestionale spesso è affidata a partner esterni;
- le start up sono il vero motore industriale di questo settore, esse indicano il diffondersi di una cultura nuova d'impresa basata su fattori immateriali di conoscenza scientifica e di connessione virtuale in rete che facilita enormemente la trasmissione della innovazione e la sua conversione in tecnologie;
- la finalizzazione al business, come finalità d'impresa che supera il concetto di profitto legato all'attività d'impresa per cogliere anche le opportunità finanziarie che derivano dall'affermazione dell'immagine dell'impresa a differenza di contesti tradizionali in cui tra strategia e business model si può identificare un rapporto funzionale del tipo hub and spoke;
- l'impresa opera in un contesto duale che a differenza dell'industria tradizionale consente a grande e piccola impresa di sopravvivere, di coesister e di interagire sinergicamente nello sviluppo di attività innovative;

- l'impresa opera in un contesto geografico di prossimità, il cluster dove i rapporti di scambio materiali e immateriali sono intensi.

Il contesto produttivo biotech è caratterizzato da un numero elevato di entità imprenditoriali di piccola dimensione, ad alta intensità di ricerca che giocano un ruolo fondamentale nel processo di innovazione. Con queste DBF si interfacciano i grandi gruppi industriali, Università, finanziatori vari ed Enti non profit, in un sistema di ricerca sempre più "collaborativa" attraverso reti e network sviluppati congiuntamente con gruppi multinazionali e nelle aree specializzate a livello regionali detti cluster. Quasi un'impresa su due a controllo italiano dedicata alle biotecnologie è uno spin-off e di queste quasi l'80% originato da Istituzioni pubbliche di ricerca. Secondo la distribuzione territoriale dei Dipartimenti universitari, dei Centri di ricerca e dei Parchi Scientifici e Tecnologici (PST), gli spin-off della ricerca pubblica hanno danno vita a veri e propri hub di innovazione diversi dai tradizionali cluster biotecnologici. Gli spin-off industriali concentrano la propria attività soprattutto nel settore della salute umana e della chimica verde, mentre assai più trasversale è l'ambito di interesse degli spin-off che originano da Istituzioni pubbliche di ricerca. La Fig. 8.10 evidenzia per le imprese italiane biotech le variabili che hanno un ruolo nel promuovere l'innovazione. Sono stati esaminati due cluster di imprese caratterizzati da diverse dimensioni e non si osservano particolari differenze per ciò che concerne i processi innovativi rispettivamente attuati con risorse interne, con acquisto di brevetti e in collaborazioni con la ricerca pubblica mentre variazioni più significative si osservano per le collaborazioni con altre imprese e le consulenze esterne.

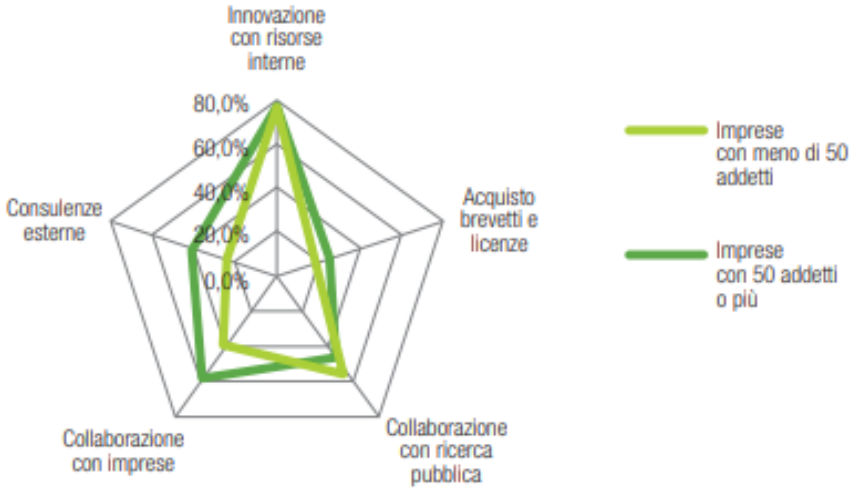


Figura 8.10. Differenze nei modelli di business di imprese con numero di addetti <50 e >50. Fonte: Assobiotech

Nel contesto biotech italiano si annoverano tre principali forme di business secondo l'oggetto scelto:

- orientamento al prodotto: l'impresa si focalizza su molecole o prodotti il cui sviluppo comporta importanti investimenti in termini di tempo e di risorse finanziarie, ma che rappresentano una fonte di fatturato rilevante, o per incrementare in modo *significativo il fatturato derivante* da altri prodotti e servizi già in commercio. Fra le imprese costituitesi a partire dal 2010 aumenta l'incidenza percentuale di quelle che operano prevalentemente nei settori della produzione e diagnostica alimentare (+55%), dei processi industriali legati sia alla chimica verde che alla produzione di energia (+34%) e delle applicazioni per la tutela, il monitoraggio e il ripristino ambientale (+17%);
- orientamento alla tecnologia: l'impresa si focalizza sullo sviluppo di un'ampia gamma di prodotti e servizi basati su una tecnologia consolidata, applicata per velocizzare le fasi di discovery e precliniche e le fasi iniziali di sviluppo clinico;
- orientamento alla conoscenza: l'impresa si focalizza sullo sfruttamento di competenze proprie in materia di R&S, regolazione, produzione e commercializzazione, nella logica di metterle a disposizione di terzi sotto forma di servizi. La strategia di business delle piccole imprese biotech a capitale italiano è basata sulla creazione di proprietà intellettuale, valorizzata attraverso lo sviluppo di piattaforme tecnologiche per la messa a punto di nuovi prodotti (product company), per la vendita di servizi (service company) o per la cessione dei relativi diritti a sviluppare, produrre e commercializzare prodotti e/o servizi (technology company). In questo panorama molto articolato si inseriscono anche imprese che presentano modelli di business misti, in cui lo sviluppo di una piattaforma proprietaria può avere più di una di queste finalità.Si può evidenziare una correlazione tra modello di business e settore di applicazione:
- le imprese red e green biotech adottano in più del 50% dei casi modelli orientati al prodotto, focalizzandosi sullo sviluppo e sulla commercializzazione di molecole o prodotti che originano dalle attività di R&S interne alla loro organizzazione e fermandosi alla fase di sperimentazione con cessione del brevetto;
- le imprese white biotech non adottano di norma modelli Product centric, ma si suddividono tra imprese orientate alla tecnologia e imprese orientate alla produzione di conoscenza, focalizzandosi sullo sviluppo di nuove tecnologie che permettono di creare processi alternativi e più efficienti a livello di filiera produttiva;
- la caratteristica comune ai diversi settori di applicazione è la presenza trasversale del modello Know-how centric, tramite il quale l'impresa valorizza le proprie competenze per offrire servizi a terzi. Questa tendenza è molto spiccata tra le imprese white, alle quali i gruppi industriali tradizionali si rivolgono sempre più spesso per migliorare i propri processi produttivi.

8.12 Caso di studio: potenzialità di business dell'olio girasole nutraceutico secondo il modello Abell

Gli alimenti nutraceutici possiedono proprietà nutrizionali e farmaceutiche che possono procurare benefici medici o salutistici (De Felice, 1989). La nutraceutica si occupa del contributo degli elementi essenziali contenuti negli alimenti che possono contribuire ad ottimizzarne il metabolismo ed il consumatore è sempre più interessato agli aspetti salutistici dell'alimentazione.

1) Obiettivo del business. Convertire l'olio di semi di girasole da commodity a prodotto nutraceutico agendo sulla composizione degli acidi grassi poli-insaturi (precursori degli eicosanoidi omega 3 ed omega 6) atti a migliorare le caratteristiche nutraceutiche del prodotto atte a prevenire processi di ossidazione. Il contributo teorico è dalla genomica, dalla nutrigenomica, dalle conoscenze mediche sui processi di ossidazione. Mettendo assieme queste conoscenze attraverso un network relazionale fra l'università ed altri enti di ricerca territoriali si è costruito l'insieme delle conoscenze richiesti ai vari livelli della filiera girasole per ipotizzare una soluzione atta a ridefinire la qualità organolettica, dell'olio secondo i parametri pianificati. La composizione dell'olio prevista è di: 80% acido oleico, 10% acido alfa-linolenico, 5% acido linoleico, 5% altri componenti fra cui vitamina E. Il prezzo è una variabile da valutare con attenzione: un modesto aumento sarà in grado di ripagare le attività di ricerca si può migliorare la salute di milioni di persone con benefici di gran lunga superiori ai costi. Le conoscenze scientifiche, tecnologiche, commerciali, le strutture di produzione le skill organizzative e le tecniche messe a disposizione dai partner concorreranno sinergicamente a realizzare questi obiettivi progettuali.
2) Analisi di scenario. Il mercato nutraceutico USA vale circa 383,06 miliardi di dollari di fatturato (2017), si stima dovrebbe raggiungere nel 2023 561,38 miliardi di dollari. Crescerà ad un tasso annuo composto (CAGR) del 6,8% nel periodo 2018-2023. Gli alimenti nutraceutici (De Felice, 1989) contengono ingredienti ad effetto nutritivo e fisiologico, con potere nutrizionale per l'organismo; nel nostro caso puntiamo all'elevato contenuto di vitamina E (tocoferoli) ed acidi grassi polinsaturi (PUFA) che si caratterizzano per una provata attività fisiologica positiva nell'organismo (claim). L'introduzione consapevole di alimenti arricchiti di sostanze nutraceutiche ottimizzate è un contributo al miglioramento della fisiologia umana e quindi allo stato di salute. Lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica sono parte delle cause di molte malattie come quelle cardiovascolari, l'insulino-resistenza, l'artrite reumatoide e l'Alzheimer. Si stima che il 40% delle patologie, dal diabete al colesterolo all'ipertensione, possono essere migliorate con una dieta consapevole, basata su base vegetale. I tumori, in generale, sono causati al 32% da

un'alimentazione sbilanciata. Uno studio condotto presso l'Harvard Medical School ha dimostrato che nei pazienti con retinite pigmentosa, l'aggiunta di Acido Docosaesaenoico (1200 mg/die) alla vitamina A ha permesso di rallentare il decorso della malattia per due anni ed in pazienti che già assumevano vitamina A da almeno 2 anni, una dieta ricca in acidi grassi PUFA-omega-3 (superiore o uguale a 0,20 g/die) ha rallentato il declino della sensibilità del campo visivo. Lo studio compiuto presso il National Cancer Institute (Usa) ed in altri Centri del Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project, ha valutato l'associazione del contenuto delle fibre nella dieta ed ha concluso che l'assunzione contemporanea degli acidi grassi omega-3 ed omega-6 potrebbe avere un effetto favorevole sull'infiammazione. Gli acidi grassi omega-3 nelle malattie autoimmuni ed infiammatorie. Tra gli acidi grassi, PUFA, gli omega-3 (PUFA) sono quelli che posseggono la più potente attività immunomodulatoria, e tra i PUFA omega3, l'EPA (acido ecosapentenoico) ed il DHA[21].

3) Proposta di valore. Ragioni per scegliere il prodotto olio di girasole nutraceutico per il consumatore. Nella evoluzione del mercato antiossidante Luke Huber, ND di Life Extension, ha dichiarato: "I ricercatori stanno scoprendo che specifici nutrienti antiossidanti hanno effetti terapeutici e metabolici unici". A loro volta, i consumatori stanno realizzando le differenze tra i nutrienti e la selezione dei prodotti in base alle loro esigenze individuali. Gli ingredienti nutraceutici supportati dalla ricerca clinica e protetti dalla proprietà intellettuale offrono un valore aggiunto agli sviluppatori di questi prodotti. L'industria dei nutraceutici si evolve per soddisfare le crescenti esigenze di salute dei consumatori, che richiedono sempre più qualità ed efficacia degli alimenti garantiti dalla marca del produttore, dalla ricerca clinica ed altre strategie di mercato. Una informazione oggettiva sul ruolo degli ingredienti nutraceutici giocano un ruolo fondamentale nella proposta di valore per il consumatore. Questo segmento di mercato si sta espandendo in particolare verso il consumo di prodotti nutraceutici per l'infanzia e per i consumatori senior, disposti a pagare un "premium price" per prodotti con ingredienti nutraceutici di provata efficacia. Consumatori di diverse età

[21] Diverse ricerche mediche sugli acidi grassi omega-3 confermano che elevati livelli serici di omega-3 sono correlati con un lento invecchiamento cellulare. Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels with Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Journal of the American Medical Association. 2010; 303:250-257. Acidi grassi omega-3: attività anti-infiammatoria. Fish-oil supplementation induces anti-inflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. Bouwens M, van de Rest O, Dellschaft N, Bromhaar MG, de Groot LC, Geleijnse JM, Müller M, Afman LA. Am J Clin Nutr. 2009; 90:415-24. Acido linoleico coniugato (CLA): perdita muscolare Conjugated linoleic acid (CLA) prevents age-associated skeletal muscle loss. Rahman MM, Halade GV, El Jamali A, Fernandes G, Biochemical and Biophysical Research Communications. 2009;383: 513-518.

hanno dichiarato la loro disponibilità a pagare un "premium price" purché il prodotto offra claim di benefici esclusivi e dimostrati. Gli alimenti nutraceutici possono rappresentar una proposta di formule nutrizionali mirate ad esigenze specifiche. Secondo inchieste di mercato condote in Europa, è emerso che più della metà degli intervistati (52%) ha dichiarato che avrebbe speso più del 10% in più su un prodotto alimentare o bevanda contenente ingredienti riconosciuti e affidabili, e quasi il 18% ha dichiarato che avrebbe pagato un premium price del 75% o più.

4) Catena del valore. La catena del valore comprende una serie di imprese distribuite sulla catena costituita da 18 steps che vanno dalla fornitura di input per la produzione agricola al cliente finale. Lungo la catena il prodotto muta le sue caratteristiche organolettiche e commerciali passando da seme a prodotto nutraceutico specialty per il consumatore.

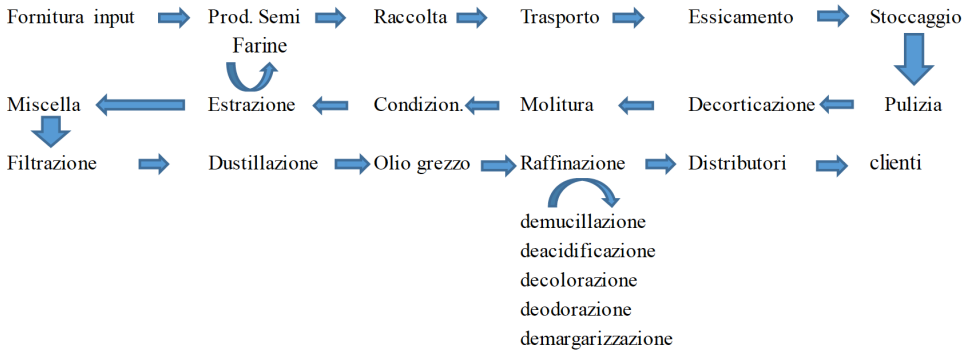


Figura 8.11. Rappresentazione della catena del valore

I vari soggetti interessati svolgono ruoli complementari nella realizzazione delle varie fasi della catena del valore. L'industria di trasformazione svolge un ruolo dominante rispetto i produttori ma subalterno rispetto i distributori nella determinazione del prezzo. Gli agricoltori sono coinvolti sia nell'integrazione a valle che in quella a monte nella catena del valore e possono direttamente scambiare i loro semi con i trasformatori o possono passare attraverso i commercianti che acquistano i loro semi e li vendono per l'elaborazione successiva. I trasformatori sono anche coinvolti in varie altre attività, come il trasporto, la vendita all'ingrosso e la vendita al dettaglio dell'olio prodotto. La catena del valore del girasole pone diverse questioni, che devono essere affrontate in modo che tutti gli stakeholders della catena possano ottenere una adeguata remunerazione delle risorse apportate e del valore aggiunto creato dalla catena del valore. Le varietà di semi e le tecniche colturali possono essere migliorate nella resa produttiva e nella composizione degli ingredienti adempiendo alle normative di sicurezza alimentare e ambientale del prodotto.

La sicurezza finanziaria svolgerà anche un ruolo importante nella catena del valore, in quanto le parti interessate potrebbero affrontare problemi, quando la domanda scende e il mercato è sovrastimato dal prodotto. Il rafforzamento dei servizi di ampliamento contribuirebbe anche allo sviluppo della catena del valore in caso di girasole. Bilancio di massa: prodotto principale sottoprodotto:

- da 1 ettaro si ottengono: 1 tonnellata di semi di girasole + 2,7 tonnellate di residui colturali
- da 1 tonnellata di semi si ottengono 420 kg di olio grezzo (iper l'industria alimentare) + 580 kg di panello (per l'alimentazione animale)
- da 420 Kg di olio grezzo si ottengono = 390 kg di olio raffinato + 30 kg di residui di processo (resa olio raff./semi) = 39%

5) I partner chiave della catena del valore sono:
   - produttori di sementi singoli e associati;
   - consorzio di produttori che s'impegna a produrre tramite disciplinare di produzione;
   - industria olearia incaricata della estrazione dell'olio, dei test e certificazione di qualità;
   - centri di ricerca universitaria della regione FVG per la selezione delle varietà PUFA e per la verifica degli effetti su un campione di soggetti selezionati casualmente;
   - enti per la sperimentazione di campo di nuove varietà (ERSA);
   - enti regionali per il finanziamento della ricerca e consorzi vari;
   - distribuzione: grandi catene (GDO) e piccoli dettaglianti dedicati ai prodotti di nicchia.
6) Costi e ricavi attesi: per ogni segmento della filiera vengono individuati i principali costi fissi e variabili che sorgono per l'acquisto delle risorse chiave, da fornitori. Viene svolta una breve analisi su economie di scala, break even, di cash flow, di convenienza all'investimento per individuare le criticità della filiera in relazione alla gestione corrente ed al lungo periodo.

Tabella 8.9. Distribuzione di costi/ricavi per stadi della filiera

Settore	*Descrizione costi da 1 Ha di coltivazione*	*Descrizione ricavi*	*Margini*
Agricoltura	Costi totali per operazioni c.to terzi €/Ha = 1120	37 q.li semi x 33,5 €/q.le = 1240	120 €
Industria	Costi totali da 390 Kg olio raffinato Costo tot = 390* 0,7 € = 273 €	390 Kg* 0,9 (€/Kg) = 351 €	78 €
Distribuzione	Costo tot = 390 * 0,8 = 312 €	390 * 2 = 780 €	468 €

7) Clienti e segmenti o nicchie. Realizzare un prodotto attorno alle precise esigenze di ogni specifico cluster di clienti. Si individuano i cluster di clienti in base alle caratteristiche sociodemografiche e preferenze espresse in una in-

dagine "ad hoc" Con la tipologia di clienti si individuano i canali di mercato attraverso i quali segmentare la domanda in base al prezzo ed alle strategie di brand. Di seguito si riportano i fattori che possono sviluppare la domanda:

- creare consapevolezza sulla utilità del prodotto/servizio;
- creare una fidelizzazione alla azienda offerente basata sul marchio di qualità;
- fornire informazioni sulla proposta di valore;
- usare la block chain per la tracciabilità del prodotto;
- rendere note le modalità di uso ed i benefici del prodotto proposto;
- pubblicizzare i tre canali di acquisto: on line, GDO e negozi di marca;
- differenziare i prodotti secondo i contenuti nutraceutici;
- seguire il cliente nel post-vendita.

8) Attività chiave
   - superficie di terreno su cui effettuare la coltivazione per una filiera PUFA sostenibile: 3000 Ha da cui si può stimare un ricavo di circa 4 milioni di euro;
   - investimento in attività di ricerca per ottenere varietà "alto PUFA" su alto oleico: 2 milioni € e sperimentazione benefici sul consumatore;
   - investimenti in promozione del prodotto con una campagna nazionale d'informazione: 1 milione di euro;
   - investimenti nella industria olearia per migliorare le caratteristiche organolettiche e di shelf life: 1 milione euro.

   In questa prima fase di sviluppo i ricavi extra derivanti dalla segmentazione del mercato vengono reinvestiti nelle attività di sperimentazione, nella industria di lavorazione e nella pubblicizzazione dei vantaggi salutistici per fidelizzare il consumatore. Con la crescita della superficie di produzione e dei consumi riteniamo che i ricavi netti debbano salire anche per effetto delle economie di scala.
9) Risorse chiave
   - Disponibilità di terreni su cui effettuare la coltivazione.
   - Disponibilità di sementi per ottenere i vantaggi della catena del valore.
   - Disponibilità di sementi per una filiera di produzione di elevata reputazione con marchio dei produttori.
   - Disponibilità di impianti di raffinazione di olio.
   - Disponibilità di risorse di ricerca per condurre gli esperimenti necessari al miglioramento del prodotto.
   - Costruzione del network relazionale con gli attori della filiera, le istituzioni pubbliche.
   - Disponibilità di finanziamenti privati e pubblici.
   - Capacità manageriali e relazionali per gestire i processi di filiera, della catena del valore, del network.

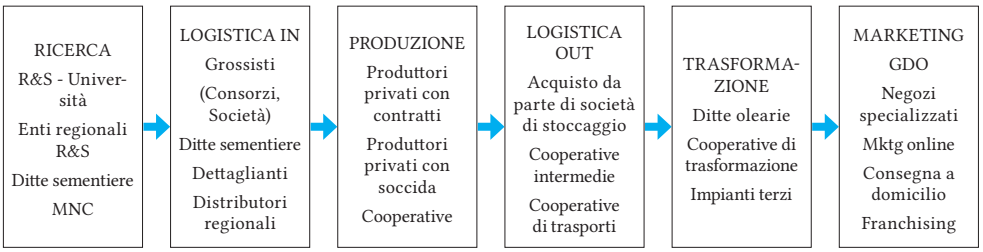


Figura 8.12. Catena del valore dell'olio di girasole: descrizione degli attori per stadi

Figura 8.13. Descrizione delle funzioni per stadi

10) Funzioni d'uso. L'olio di girasole viene scelto per diversi motivi: i) alimento molto diffuso, usato quasi giornalmente per usi alimentari o cosmetici; ii) il prezzo è relativamente contenuto; iii) la composizione degli acidi grassi dell'olio è varia poiché dipende dai processi di selezione. Attualmente in commercio ci sono varietà ad elevato contenuto in acidi grassi insaturi tipicamente: acido oleico (monoinsaturo w9), acido linoleico (polinsaturo w6) e acido alfa- linolenico (polinsaturo w3) che rappresentano circa il 90% del contenuto in olio. L'elevato contenuto in vitamina E (tocoferoli) ne rafforza gli effetti benefici.
11) Proposta di business. Il concetto di prodotto e la formulazione: mutare la composizione degli acidi grassi polinsaturi essenziali e con diverse proprietà benefiche per il metabolismo (PUFA) dell'olio di semi di girasole trasformandolo da commodity a prodotto specialty per le sue proprietà nutraceutiche atte a migliorare la performance metabolica del consumatore estensibile a diverse fasce di età. Per conseguire questo obiettivo vengono: a) illustrati i processi metabolici che conducono alla formazione degli eicosanoidi e ne viene illustrata la funzione sul metabolismo umano; vengono discussi i claim secondo quanto ha stabilito l'EFSA per evitare informazioni fuorvianti ai consumatori. Approccio medico-funzionale:
    - studio delle proprietà dell'olio di girasole modificato: AO + PUFA = eicosanoidi; Eicosanoidi e salute;

- il contenuto in grassi nella dieta: LARN e ALA, EPA e DHA;
- le proprietà nutrizionali: valori tangibili e intangibili;
- i consumi medi giornalieri raccomandati.

Approccio di mercato: strategie di comunicazione:

- claim, e raccomandazioni dell'EFSA;
- messaggi pubblicitari, etichette.

8.13 Studio del Metabolismo di LA e ALA e ruolo degli eicosanoidi sulla salute

Gli eicosanoidi sono acidi grassi con catena di 20-22 atomi di carbonio, ottenuti dal metabolismo degli acidi linoleico (LA) e a-linolenico (ALA). Dal metabolismo dell'acido LA (LA – PUFA-w6) si ottiene l'eicosanoide principale: l'acido arachidonico C20:4, w-6); dal metabolismo dell'acido (ALA – PUFA-w3) si ottengono i seguenti eicosanoidi: acido eicosapentaenoico (EPA-C20:5, w3) e l'acido Docosaesaenoico, (DHA - C22:6, w3). Il metabolismo di tutti gli eicosanoidi segue due vie: i) con intervento della ciclossigenasi si ottengono tre tipi di prostanoidi: prostaglandine, prostacicline, trombossani; ii) con intervento della lipossigenasi si ottengono: leucotrieni, lipoxine, resolvine e eossine.

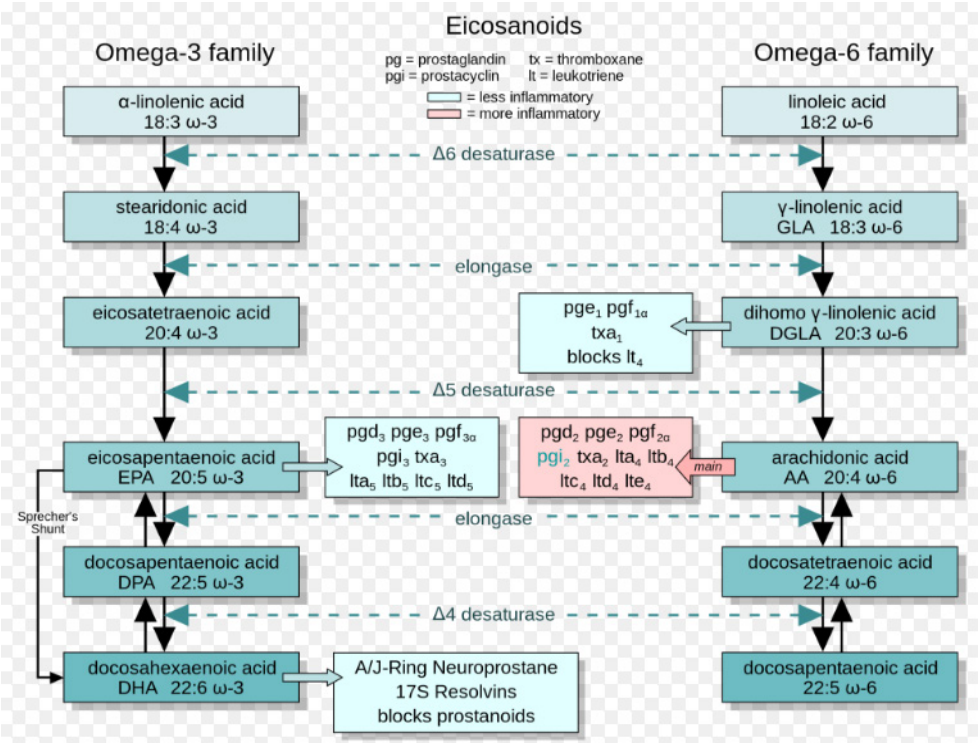


Figura 8.14. Ciclo metabolico degli acidi grassi polinsaturi ALA e LA nella formazione di eicosanoidi

La letteratura medica suggerisce che i derivati degli eicoesanoidi w6 abbiano maggiore azione infiaammatoria rispetto a quelli derivati dagli eicosanoidi w3, pertanto l'nteresse nutraceutico è maggiormente orientato alla serie w3 fra cui Il docosaesaenoico (DHA) che rappresenta un nutriente "condizionatamente essenziale". Gli eicosanoidi sono molecole che fungono da segnali cellulari, in grado di regolare le attività di base delle cellule. La capacità delle cellule di percepire e rispondere correttamente al loro microambiente è fondamentale per lo sviluppo, la riparazione tissutale e l'immunità, dell'omeostasi tissutale normale. Gli eicosanoidi. agiscono su diversi sistemi fisiologici e in processi patologici quali: l'induzione o l'inibizione delle infiammazioni, fenomeni allergici, febbre ed altre risposte immunitarie. I derivati dell'acido arachidonico svolgono un'azione ormone-simile e agiscono sui tessuti dai quali sono stati prodotti, vale a dire gli autacoidi che tendono a indurre processi infiammatori; ma non sono responsabili di questi effetti i prostanoidi derivati dal metabolismo dell'EPA. EPA e DHA. Questi possono agire i riducendo la frequenza cardiaca e prevenendo alcune pericolose irregolarità del ritmo cardiaco, controllando i livelli di trigliceridi nel sangue, regolando i processi che portano alla trombosi e all'infiammazione. Con la presenza di ALA si è osservata una diminuzione di colesterolo.

Funzioni d'uso: suggerimento ai consumatori sul contenuto in grassi giornaliero nella dieta

Energia: i grassi (trigliceridi, fosfolipidi e colesterolo) forniscono 9 Kcal/gr);

La OMS raccomanda una quantità di grassi totali nella dieta: dal 20 al 40% delle calorie totali quotidiane (meglio 25-30% circa 1/3) di cui viene raccomandata la seguente composizione:

- 25% grassi saturi + idrogenati (non superare il 10% del totale cal/gg ingerite);
- 15 gr/gg circa di cui 55% acidi grassi monoinsaturi (Acido oleico w 9); pari a circa 30 gr/gg;
- 20% acidi grassi polinsaturi (LA, ALA) almeno 12 gr/gg; da 7,5 a 10 % del totale delle cal/gg.

Recentemente, i LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la popolazione italiana) hanno aumentato le razioni raccomandate dei polinsaturi EPA e DHA (acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico) derivati dal metabolismo dell'acido alfa linolenico, soprattutto il DHA, sembra essere particolarmente importante in fase di gestazione (per il nascituro), nella prima infanzia, in accrescimento e in terza età. EPA e AA sono in competizione fra loro perché utilizzano gli stessi enzimi, la via metabolica preferenziale determina la formazione di AA e quindi gli eicosanoidi derivati da AA tendenzialmente infiammatori prevalgono sugli eicosanoidi derivati da ALA e quindi occorre provvedere ad una integrazione.

8.13.1 Funzioni d'uso: claim e raccomandazioni dell'EFSA

Le linee guida nazionali e internazionali in tema di sana alimentazione concordano nel raccomandare l'apporto di omega-3, di origine vegetale o marina, con una dieta varia ed equilibrata, composta da cibi nei quali siano naturalmente presenti. Nei soggetti a rischio cardiovascolare e a dieta povera di questi acidi grassi, o nei pazienti in prevenzione secondaria, l'integrazione a diversi livelli deve essere valutata con il medico.

Claim: il regolamento del 2012 della Commissione Europea, accolto il parere scientifico dell'Agenzia Europea per la Sicurezza degli Alimenti (EFSA), stabilisce le informazioni per la salute ("health claims"), che possono essere riportate sulle confezioni dei prodotti contenenti gli omega-3 ed i livelli di assunzione necessari per ottenerne i benefici. I tre health claims dell'EFSA sono:

1) l'ALA contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue alla dose giornaliera di 2 g (tuttavia le evidenze raccolte su questo tema sono limitate);
2) EPA e DHA contribuiscono alla "normale funzione cardiaca" se assunti a una dose giornaliera di 250 mg;
3) il DHA nei bambini contribuisce a mantenere la normale funzione cerebrale e la capacità visiva normale, se l'alimento ne contiene almeno 40 mg/100 g.

Un altro regolamento europeo del 2011 raccomanda di incrementare i consumi di DHA: dall'età gestazionale di 200 mg/gg a oltre ai 250 mg/gg complessivi di EPA e DHA indicati per la popolazione generale. Lo stesso regolamento definisce che le formule (latte formulato) di proseguimento che contengano DHA, nella misura almeno dello 0,3% degli acidi grassi totali, possono utilizzare l'indicazione secondo la quale il DHA contribuisce al normale sviluppo visivo del bambino fino a 12 mesi di vita, precisando però che gli effetti sono legati a un consumo di almeno 100 mg al giorno dell'acido grasso.

La vitamina E (Tocoferoli) aiuta l'assorbimento ottimale degli acidi grassi Omega 3, protegge l'olio dalla ossidazione e possiede proprietà antiossidanti in grado di neutralizzare i radicali liberi che si formano durante il metabolismo degli acidi grassi, è un eccellente antiossidante, persino cinque volte superiore all'olio di oliva. È quindi capace di proteggere le membrane cellulari e combattere i radicali liberi responsabili anche dell'invecchiamento cellulare.

8.13.2 Target clienti

Le seguenti informazioni dedotte da un'inchiesta DOXA sono rilevanti ai fii della elaborazione della strategia di mercato La ricerca, realizzata su un campione di consumatori italiani appartenenti alla community Doxa Roamler. Analizzando i tre principali usi alimentari risultano i seguenti consumi : il 72% degli intervistati dichiara di consumare più di 1 litro al mese, il 28% consu-

ma meno di 1 litro/mese La ricerca, realizzata su un campione di consumatori italiani appartenenti alla community Doxa Roamler, evidenzia come il prezzo rimane centrale (54% sceglie in base al prezzo/promozioni) per i consumatori che acquistano al supermercato, il 58% degli intervistati, tra questi il 35% risulta sensibile all'estetica del packaging mentre l'80% dichiara di affidarsi alla lettura dell'etichetta per distinguere le diverse tipologie di olio extra vergine presente sugli scaffali. Per quanto riguarda la cultura dell'olio, il 76% degli intervistati dichiara di leggere l'etichetta, considera molto importante (68%) la provenienza dell'olio e ritiene, nel 67% dei casi, altresì importanti trovare indicazioni in merito all'utilizzo. Anche se gli italiani conoscono le proprietà, i benefici, e l'utilizzo corretto dell'olio in cucina vi è ancora una bassa conoscenza sull'approccio sensoriale e sulle differenze di gusto. Per il prezzo dell'olio di oliva si spende mediamente 5,5 €/litro.

Tabella 8.10. Usi % delle varie tipologie di olio

Tipi di olio	*Cucinare*	*Friggere*	*Condire fresco*
Olio extravergine di oliva	91	22	94
Olio semi	19	73	2
Olio d'oliva	16	7	10

La ricerca evidenzia che il prezzo è il driver principale delle decisioni (54% sceglie in base al prezzo/promozioni). Per i consumatori che acquistano al supermercato, il 58% degli intervistati, tra questi il 35% risulta sensibile all'estetica del packaging; l'80% dichiara di affidarsi alla lettura dell'etichetta per distinguere le diverse tipologie di olio extra vergine presente sugli scaffali. Per quanto riguarda la cultura dell'olio, il 76% degli intervistati dichiara di leggere l'etichetta, considera molto importante (68%) la provenienza dell'olio e ritiene, nel 67% dei casi, altresì importanti trovare indicazioni in merito all'utilizzo. Anche se gli italiani conoscono le proprietà, i benefici, e l'utilizzo corretto dell'olio in cucina vi è ancora una bassa conoscenza sull'approccio sensoriale e sulle differenze di gusto. La inchiesta fornisce le seguenti indicazioni per la segmentazione dei clienti per funzioni d'uso ed il prevedibile impatto sul mercato. Sono stati consumati in totale 200 milioni di litri che sono il 44% del totale di oli di semi, di cui 123 milioni dai privati e 77 milioni da alberghi e ristoratori; l'industria ha consumato altri 419 milioni di litri per la preparazione di emulsioni, sughi e maionese. Si ipotizza la seguente segmentazione del mercato (Tab. 8.11) con i prezzi desunti da osservazione dei prodotti in commercio presso la GDO.

Tabella 8.11. Segmentazione della domanda, su 200 milioni di litri, prezzi ipotizzati e business

Tipo olio girasole	*Quantità (l)*	*Pr unit*	*Ricavo*	*Costo mkt*	*Ric netto*
Indifferenziato	1,00E+08	2	2,00E+08	8,00E+06	192000000
Alto oleico (AO)	5,00E+07	2,5	1,25E+08	6,25E+06	118750000
AO + PUFA (indifferenziato)	3,00E+07	4	1,20E+08	7,20E+06	112800000
AO + PUFA w6/w3 = 5:1	2,00E+07	5	1,00E+08	8,00E+06	92000000

Questa strategia di segmentazione della domanda consente di realizzare un ricavo netto differenziale rispetto la vendita di olio indifferenziato di 115,55 milioni di euro.

Tabella 8.12. Etichetta di un prodotto attualmente in commercio

Informazioni nutrizionali per 100 ml	
Valore energetico	3404 Kj
Proteine	0 gr
Carboidrati di cui zuccheri	0 gr 0 gr
Grassi di cui saturi monoinsaturi polinsaturi di cui Ω3 di cui Ω6 Rapporto Ω6/Ω3	92 gr 9 gr 26 gr 52 gr 15 gr 42 gr 2,8

Confezione	*Informazioni su prezzo e claim di un olio indifferenziato di girasole*
	Confezione da 750 ml; prezzo = 7,72 Olio artigianale, spremuto a freddo senza solventi nel frantoio aziendale. La spremitura avviene una o più volte all'anno (come indicato in etichetta, pur se tale indicazione è facoltativa per legge), e viene commercializzato solo il prodotto spremuto nell'ultimo anno, per assicurarne la massima freschezza. Una volta imbottigliato, l'olio viene conservato in cella frigorifera nel magazzino aziendale a 4 °C costanti. Ogni anno vengono eseguite analisi chimiche presso strutture di ricerca (Facoltà o Centri di Analisi certificati come & LAB – RETE BIOLAB) I semi di girasole sono una buona sorgente di vitamine B1, B2, E, D, magnesio, ferro, cobalto, manganese, selenio, zinco, rame, potassio. Possiedono anche una elevata concentrazione di acido linoleico (omega 6), fondamentale in accoppiamento con l'omega3 del lino, come prevenzione di malattie cardiovascolari e degenerative (in particolare cancro e sclerosi multipla). Si consiglia, secondo suggerimento della d.ssa C. Kousmine, 2 cucchiai al giorno. Marchio Bio-mega3-Plus

Figura 8.15. Esempio di confezione: olio di girasole prodotto da Torre Colombaia con contenitore in vetro scuro

8.13.3 Tecnologie adottate

Per i semi ad alto contenuto di grassi (girasole ne contiene oltre il 50% del peso del seme) la prima operazione è la spremitura meccanica in modo da ridurre il contenuto di olio a circa il 20% nel residuo che viene poi sottoposto a estrazione con solvente, operazione che lascia nei residui proteici meno dell'1% di olio. Le due frazioni di olio vengono poi unite e mandate alla fase di raffinazione per eliminare le impurità e produrre un olio più insapore e inodore.

La migliore tecnologia per questo tipo di olio alto PUFA piuttosto instabile è la estrazione a freddo riservata agli oli d'oliva vergini o extravergini ottenuti a meno di 27 ℃. In genere, si dice che gli oli sono ottenuti «a freddo» quando il sistema esclude fasi di aggiunta di calore e quando, l'unico calore al quale viene esposto l'olio è quello generato dal processo meccanico.

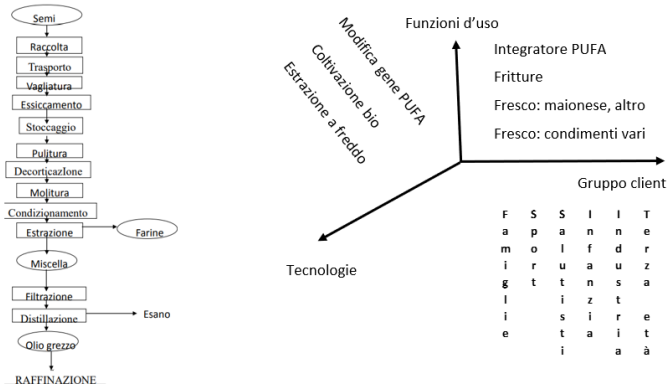


Figura 8.16. Sintesi della strategia di business elaborata secondo il modello Abell (nostra elaborazione)

8.14 Caso 2 – Progetto farmaco

Il gruppo farmaceutico sviluppa la propria strategia aziendale su tre direzioni: i) una valida proposta di valore focalizzata sulle funzioni d'uso del farmaco; ii) i bisogni dei clienti rappresentati da pazienti privati e dal sistema sanitario nazionale (SSN); iii) la tecnologia che verrà usata nello sviluppo del farmaco. Quali sono i principali bisogni dei potenziali clienti che devono essere soddisfatti? Le esigenze sono diverse per i due segmenti di mercato target identificati: i privati hanno l'esigenza di disporre di un prodotto in grado di eliminare o ridurre gli effetti di una patologia in corso per riottenere una qualità di vita apprezzabile; il Sistema sanitario nazionale deve valutare i vantaggi del farmaco su popolazioni di pazienti a costi contenuti.

Funzioni d'uso del farmaco dipendono dalle caratteristiche del farmaco e dalla patologia affrontata. Il primo criterio distingue i farmaci in sei distinte categorie:

- Famiglie: molecole con caratteristiche simili, es. penicilline, cefalosporine, tetracicline…
- Origine: estrattiva, semisintetica o per sintesi chimica.
- Tipo d'azione: batteriostatica o battericida.
- Meccanismo d'azione: inibitori sintesi proteica, inibitori sintesi parete cellulare, inibitori della replicazione e trascrizione degli acidi nucleici.
- Spettro d'azione: ampio, medio o ristretto. Ampio spettro: attivi nei confronti di batteri gram positivi, gram negativi e antibiotici. A spettro ristretto agiscono solo su determinati tipi di batteri.
- Cliente e bisogni. Per il privato i benefici offerti riguarderanno l'efficacia del trattamento, l'assenza di effetti collaterali, la sicurezza, l'utilità ed il costo del trattamento. Secondo alcuni analisti, l'industria farmaceutica sarà presto in grado di studiare cento miliardi di nuovi composti ogni anno attraverso l'aumentata capacità di gestire a livello informatico una vasta mole di dati e tradurli in informazioni per l'industria del farmaco. Il costo varia a seconda che il farmaco sia disponibile a prezzo pieno o sia prevista la esenzione per specifiche patologie. Un altro aspetto è la possibilità di acquistare farmaci generici (sin. Equivalenti) che hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi e la stessa forma farmaceutica, nonché una bio-equivalenza rispetto al medicinale di marca dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (medicinale equivalente e medicinale di riferimento possono differire nella formulazione in eccipienti). Per il SSN la spesa farmaceutica si articola nelle due componenti dedicate rispettivamente alla spesa farmaceutica convenzionata (farmaceutica territoriale) e alla spesa farmaceutica per acquisti diretti (farmaceutica ospedaliera). Al finanziamento della spesa farmaceutica è destinata una quota del finanziamento complessivo ordinario del SSN. La base di calcolo per la determinazione della spesa farmaceutica territoriale è costituita dal finanziamento del Servizio sanitario nazionale cui concorre ordinariamente lo Stato, inclusi gli obiettivi di piano e le risorse vincolate di spettanza regionale, al netto delle somme erogate per il finanziamento di attività non rendicontate dalle aziende sanitarie. La spesa farmaceutica ospedaliera (acquisti diretti) indica invece la spesa riferibile ai medicinali di fascia H acquistati o resi disponibili all'impiego da parte delle strutture sanitarie direttamente gestite dal SSN. L'articolo 1, comma 398, della legge di bilancio 2017 ha rideterminato in aumento il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, dal 3,5% al 6,89% e ha compreso al suo interno i farmaci di classe A in distribuzione diretta e distribuzione per conto, intesa come la distribuzione, per il tramite delle strutture ospedaliere e dei presidi delle aziende sanitarie locali, di medicinali agli assistiti per la somministrazione presso il proprio domicilio. Relativamente alle componenti, la spesa farmaceutica territoriale indica l'insieme della spesa riferibile ai

farmaci rimborsabili di fascia A, al lordo delle quote di partecipazione alla spesa a carico degli assistiti, distribuiti attraverso le farmacie pubbliche e private convenzionate.

- Tecnologie. I contenuti innovativi del prodotto riguardano l'efficacia conseguita con nuove tecnologie, ad esempio, il passaggio dalle piccole alle grandi molecole con sostituzione della chimica combinatoria con nuovi metodi biotecnologico basate sull'rDNA e l'applicazione dell'HTS per selezionare più rapidamente nuovi lead. Eventuali servizi post-vendita possono contribuire a differenziare ulteriormente i prodotti dai concorrenti. Il secondo punto su cui viene sviluppata l'analisi seguente riguarda la complessità delle conoscenze tecnologiche e biotecnologiche, la frammentazione e la diversificazione delle competenze necessarie per promuovere i processi di sviluppo dei nuovi farmaci, i costi crescenti porta molti osservatori a prevedere che il 70 – 80% delle attività di ricerca e sviluppo che attualmente vengono condotte all'interno dell'industria farmaceutica saranno in futuro terziarizzate. Alcune aziende "terziste" sono specializzate nello sviluppo di nuovi farmaci, altre gestiscono studi clinici, mentre altre forniscono alle aziende informatori farmaceutici a tempo definito. Le industrie farmaceutiche negli Usa hanno affidato ad appalti esterni (outsourcing) il 16% circa delle attività di marketing, nelle quali sono stati investiti circa 1,5 mld di dollari. Le aziende farmaceutiche impiegando elevate risorse, utilizzano le più recenti tecniche di automazione in elevata elaborazione dei dati, HTS (High Throughput Screening) e uHTS (ultraHTS): grandi sistemi robotizzati eseguono ogni ora saggi biologici su centinaia di campioni. I campioni da testare, a loro volta, sono ottenuti con una numerosità di diversi ordini di grandezza maggiore che in passato, mediante la chimica combinatoria (v. riquadro). Con questa tecnica per ogni bersaglio biologico (recettore o enzima) studiato, si saggiano decine o centinaia di migliaia di composti nell'arco di pochi mesi.

Tabella 8.13. Esempio di combinazioni fra due molecole di tipo A e due molecole di tipo B

La chimica combinatoria rappresenta un insieme di conoscenze e strumenti in grado di generare un elevato numero di molecole (librerie) differenziate, da sottoporre a screening farmacologico.		A1	A2
	B1	A1B1	A2B1
	B2	A1B2	A2B2
Con le recenti tecniche di chimica combinatoria di laboratorio (HTS) i composti vengono sintetizzati in parallelo simultaneamente con l'uso di molti sintoni (building blocks). Ad ogni passaggio si ottengono le possibili combinazioni, così da generare una libreria di prodotti con pochi reattivi. Librerie di composti si possono ottenere sia in soluzione che in fase solida; quest'ultima è quella che ha trovato più ampia applicazione. Nel riquadro sono individuati riportati all'interno di una classe A i composti A1 e A2 e all'interno di una classe B i composti B1, B2: combinandoli tra loro, si ottiene una libreria di composti formata da A1B1, A1B2, A2B1, A2B2, pertanto le combinazioni possibili sono 2^2.			

La realizzazione del farmaco (pipeline) viene eseguita col concorso di tre tipologie d'imprese: i) la PMI-DBF dedicate alla ricerca del target e del lead, il composto bioattivo suscettibile di diventare farmaco; ii) la grande impresa farmaceutica che col concorso di strutture sanitarie si occupa della sperimentazione clinica, iii) la impresa di business che può essere gestita dallo stesso gruppo farmaceutico o da imprese specializzare che hanno il compito di sviluppare le strategie successive alla approvazione del farmaco riguardanti la ricerca clienti, la scelta del canale di mercato, la definizione del prezzo, delle strategie di consegna e delle strategie di mktg mix. La catena del valore (filiera o pipeline farmaco) si svolge per stadi, ogni stadio comprende una o più fasi e ad ogni fase successiva si perde un certo numero d'imprese.

Tabella 8.14. Indice di sopravvivenza delle imprese biotech: US vs UE (Ernst e Young, 2013)

	US		Europe	
Cash on hand	**2012**	**2011**	**2012**	**2011**
+ 5 years	22%	24%	36%	27%
3-5 years	8%	8%	6%	10%
2-3 years	15%	11%	11%	10%
1-2 years	21%	20%	16%	20%
0-1 years	33%	37%	31%	33%

Phase	Success Rate	Approval Rate
1 to 2	64.8%	10.7%
2 to 3	32.7%	16.5%
3 to NDA*	60%	50.5%
NDA to Approval	84.2%	84.2%
***New Drug Application**		

Ogni nuovo farmaco nasce dall'individuazione, da parte dei chimici farmaceutici e dei ricercatori, di un'ipotesi di bersaglio farmacologico (target), ossia un meccanismo, un processo biologico, una molecola o agente infettante su cui intervenire per modificare lo sviluppo patologico di una malattia. A partire da questa ipotesi, si scelgono i cosiddetti composti guida (lead compounds), che sono i precursori del futuro principio attivo, costituiti da piccoli gruppi funzionali detti farmacofori dai quali dopo un periodo di sperimentazione si giunge alla approvazione del farmaco.

8.15 MB – Sviluppo di piattaforme tecnologiche per produzione di nuovi farmaci

L'attività di ricerca e sviluppo del farmaco richiede l'esame di molte migliaia di possibili lead fra i quali viene scelto un numero più ristretto per accedere alle sperimentazioni preliminari e la successiva valutazione clinica che validerà il nuovo farmaco. Nell'arco di tempo mediamente di 10-12 anni, solo una molecola su 10.000 sperimentate riesce ad arrivare allo sviluppo preclinico e successivamente solo un lead su 10 riesce a superare con successo tutte le fasi della verifica clinica e giungere ai pazienti, quindi, occorre mediamente esaminare 100.000 molecole per avere un farmaco performante. L'utilizzazione di farmaci già noti come modelli da modificare per ottenere altre molecole attive è una pratica ancora largamente utilizzata, soprattutto a livello industriale. I prodotti così ottenuti ricadono spesso nella categoria dei cosiddetti "me-too compounds" che permettono a più ditte farmaceutiche di accedere, con limitati investimenti, a settori di mercato particolarmente remunerativi. Il random screening è stato progressivamente sostituito a partire dagli anni 80 dalle nuove tecniche derivate dalle scienze omiche. La Genomica, la Proteomica, la Bioinformatica, la modellistica molecolare forniscono oggi i supporti necessari per procedere più rapidamente alla individuazione delle proprietà di un nuovi composti bioattivi (hit) mentre le tecniche di HTS sviluppate a partire dagli anni 90 consentono di selezionare materiale informativo estremamente più vasto attraverso varie fonti di dati: screening di collezioni molto vaste (Company collection) da 300.000 a 1.200.000 composti, composti sintetizzati per progetti precedenti o composti acquisiti da Istituti scientifici/Università, Prodotti naturali, composti generati attraverso tecniche di chimica combinatoria, (Librerie random, Librerie targeted o biased). La procedura di ricerca di un farmaco innovativo ha tuttavia un costo elevato, mediamente si aggira fra 800 milioni e 2,5 miliardi di dollari. Negli ultimi anni, l'innovazione in ambito farmaceutico ha visto crescere considerevolmente il ruolo delle biotecnologie nelle applicazioni tecnologiche. Infatti, alcuni preparati farmaceutici possono essere prodotti interamente attraverso un processo biotecnologico, con una considerevole riduzione di costo. Una metodologia oggi molto utilizzata dalle industrie farmaceutiche per identificare nuovi lead consiste nell'High Throughut Screening, che consiste nell'effettuare uno screening randomizzato, passando al vaglio un gran numero di sostanze biologiche allo scopo di individuare le molecole che possiedono le potenzialità terapeutiche desiderate. Si tratta di un'operazione vantaggiosa che permette di saggiare migliaia di composti scartando a priori quelli non interessanti e riducendo in questo modo il numero di possibili candidati. Tali sostanze possono essere molecole precedentemente sintetizzate e usate anche ad altri scopi terapeutici, principi attivi scartati in altri screenings perché non dotati del profilo ricercato, oppure sostanze di origine naturale estratte da piante. La fase più critica, che

nella maggior parte dei casi stronca sul nascere il futuro dei numerosi candidati, è rappresentata dalla fase di sperimentazione preclinica, che dura mediamente circa 2 a 3 anni ed assorbe il 30% circa dell'investimento totale. Un primo elemento che caratterizza l'evoluzione del business delle imprese del settore biotech in senso lato è la loro integrazione in network di rete con altre imprese che svolgono attività simili o diverse ma complementari con le strategie dell'impresa. La cooperazione consente di assorbire più celermente le innovazioni scientifiche e tecnologiche trasmesse dalla rete in un quadro di "innovazione aperta" e interattiva. Diverse sono le motivazioni che inducono la formazione di alleanze e cooperazioni: dalle più tradizionali economie di scala e scopo per acquisti rilevanti di risorse, ai risparmi sulle piattaforme logistiche multiscopo e sulle reti di distribuzione. La piattaforma è una struttura tecnologica che aggrega più tecnologie (nanotecnologie, biomateriali, bioinformatica, HTS, NGS[22]). Caratteristica della piattaforma è la flessibilità realizzata con: i) la modulazione che consente l'adattamento a nuove innovazioni incrementali con l'aggiunta di moduli; ii) le collaborazioni esterne fra imprese che hanno risorse e progetti complementari. Il sistema produttivo a piattaforma consente di formare un ecosistema innovativo costituito da più imprese ed organizzazioni la cui collaborazione consente di realizzare un valore collettivo costituito da un insieme di prodotti fra loro correlati o famiglie di prodotti con caratteristiche simili. La differenza con la supply chain consiste in una estensione del concetto di relazioni fra i soggetti della rete non solo limitati alla filiera ma coinvolgenti anche relazioni orizzontali e di complementarità che richiedono un coordinamento effettuato dalla impresa leader in grado d'imporre una direzione strategica al progetto. Il vantaggio della piattaforma è la realizzazione di riduzioni dei costi che si ottengono aumentando il volume di produzione su una linea di produzione (economie di scala) o per l'uso della stessa struttura per realizzare più linee di produzione (economie di scopo). Un secondo motivo è l'accesso alle risorse strategiche che sono necessarie ma non sono disponibili all'interno dell'azienda e si possono acquisire attraverso relazioni di networking ed analogamente l'accesso ai mercati controllati dalle imprese partner. Un quarto fattore sono i costi di transazione: può risultare più conveniente nonostante le difficoltà dei processi d'integrazione, acquisire una licenza o una collaborazione per un processo produttivo piuttosto che svilupparla internamente. La piattaforma è l'accesso a

[22] Recentemente sono stati sviluppati nuovi metodi caratterizzati dalla capacità di sequenziare molti frammenti di DNA contemporaneamente (anche se con efficienza minore in termini di numero di basi sequenziate per frammento) aprendo una nuova era del sequenziamento. Queste metodiche di nuova concezione sono dette di Next Generation Sequencing (NGS) e prevedono un sequenziamento ad elevato parallelismo. Per applicare le NGS è necessaria la fase di amplificazione del DNA genomico prima del sequenziamento. Fra le tecnologie attualmente disponibili: 1) Roche/454 (pyrosequencing) dal 2005; 2) Applied Biosystems Solid (sequencing by ligation a partire dal 2007; 3) Illumina/Solexa (modified Sanger, reversible dyeterminators) dal 2006.

processi innovativi importanti. Un prodotto/servizio, infatti, può essere più o meno nuovo sotto il profilo tecnologico e avere un diverso impatto sui bisogni dei clienti. L'innovazione può variare in funzione della prospettiva da cui è osservata: se originata da una tecnologia mai comparsa in precedenza di tipo radicale può tuttavia non essere percepita come tale dal mercato. Al contrario, un prodotto può essere considerato del tutto nuovo dal cliente e contenere invece una tecnologia che dal punto di vista delle conoscenze è consolidata (innovazione incrementale o cosmetica). In genere la tecnologia radicale è in grado cioè di soddisfare i bisogni dei clienti in modo migliore dei prodotti concorrenti, perché ha un prezzo più contenuto oppure meglio performante rispetto i bisogni del cliente. Quando cambiamenti moderati nella tecnologia hanno un impatto molto forte sui bisogni della clientela, le innovazioni sono definite "market breakthrough". In questo caso il mercato percepisce un elevato grado di novità, nel senso che l'introduzione dell'innovazione è accompagnata da una riconfigurazione nel posizionamento del prodotto, un differente approccio di marketing, un sensibile cambiamento dei canali distributivi, nuove leve di comunicazione e così via. Si parla di "technology breakthrough" nel caso dell'offerta di nuove soluzioni tecniche che tuttavia non hanno un forte impatto sui bisogni della clientela. È ciò che per esempio avviene quando il prodotto che incorpora la tecnologia viene venduto a costi maggiori o se le innovazioni non incidono in modo significativo sulla domanda. Il vantaggio competitivo deriva da un insieme di risorse strategiche, se l'azienda è carente, allora la strategia migliore può essere l'acquisizione da un'altra impresa stabilendo una partnership vantaggiosa per entrambi. Le imprese che entrano in alleanze devono tuttavia condividere il valore creato congiuntamente dall'alleanza. Il processo di integrazione delle capacità tecnologiche attraverso alleanze espone le società alla possibile appropriazione delle rendite relazionali generate dai rapporti di scambio scientifico-informativo fra partner. Solo le aziende con un controllo elevato degli asset strategici altamente appropriabili sono in grado di creare un vantaggio competitivo sostenibile. Più della metà delle aziende biotecnologiche ha adottato un modello di piattaforma tecnologica ibrida basata su collaborazioni multiple per accelerare la scoperta di nuovi farmaci. Altre strategie consistono nella internalizzazione delle sinergie di piattaforma per realizzare una filiera di sviluppo di nuovi farmaci. Diverse aziende farmaceutiche hanno fallito nel realizzare la catena del valore perché incapaci di sfruttare le conoscenze scientifiche, o di mettere a frutto queste scoperte con adeguate strategie di marketing. La catena del valore di Porter (1985), dimostra che l'aggregazione di risorse di più aziende simili cooperanti in un'area geografica confinata sono in grado di creare valore più velocemente che non agendo isolatamente. La scomposizione della Catene del Valore e la sua ricostruzione in nuove configurazioni è fonte di notevoli opportunità di business (Schweizer, 2005).

8.16 La filiera (pipeline) farmaco

Premessa: il percorso secondo i tempi convenzionali aveva una durata di circa 10 anni, dalla sperimentazione di 10.000 candidati si riusciva ad ottenerne 1 e comportava un costo di circa 3 miliardi di euro. Il pericolo della pandemia causata dal SAR-COVID-19 ha stimolato la collaborazione a livello mondiale fra i vari organismi mondiali deputati alla salute ed ha creato una serie di collaborazioni consentendo di abbreviato enormemente le tappe di realizzazione di un vaccino efficace rendendolo disponibile dopo poco più di un anno di sperimentazione.

1) Stadio scoperta (discovery). Questo primo stadio di sviluppo del farmaco è tipicamente sperimentale che prevede la verifica delle capacità potenziali di una molecola, di diventare un lead e successivamente un nuovo farmaco. Secondo fonti attendibili da 10000 candidati si arriva alla fine della catena con un solo farmaco approvato. In questo stadio s'individuano anche i target di solito rappresentati da proteine, sia quelle del corpo umano, sia di agenti esterni come virus, batteri e agenti di altra natura. Il problema consiste nel trovare la strategia di intervento più appropriata, per progettare un composto in grado di bloccare lo sviluppo della patologia[23]. Pertanto, le biotecnologie sono impiegate diffusamente nelle diverse fasi di sviluppo e verifica della efficacia dei nuovi farmaci (anche quelli che verranno poi prodotti con le tradizionali tecnologie di sintesi chimica). Per alcune specifiche aree terapeutiche, le innovazioni delle biotecnologie non sono esclusivamente di processo ma anche di prodotto, e propongono vere e proprie soluzioni innovative di ricerca e terapia (es. l'utilizzo di principi attivi ricombinanti in ambito dermatologico ed endocrinologico). La R&S, come verrà esplicitato più in dettaglio nel paragrafo successivo, è il core business dell'impresa farmaceutica, essa consente di sviluppare "un'idea" del target (riferimento del processo di innovazione), dalla quale viene svolto un iter di ricerca esplorativa e la fase successiva consiste nel selezionare la molecola potenzialmente attiva (lead/compounds). Il tradizionale metodo di sviluppo di farmaci usava la chimica combinatoria basata su piccole molecole (peso molecolare inferiore a 500 D) come composti preferiti per la produzione di nuovi farmaci facilmente assorbibili mentre le molecole più grandi sono più difficili da assorbire e sono meno stabili. È stato stimato che il numero di possibili molecole con peso molecolare inferiore a 500 sia dell'ordine di 10^{200} di cui forse 10^{50} potrebbero possedere proprietà farmacologiche. Data l'enormità delle possibili combinazioni, la maggior parte delle aziende nella loro attività investigativa usa librerie

[23] Fra i primi prodotti biotech realizzati dalla Genentech con la tecnica del rDNA si annoverano l'insulina biotech, l'ormone della crescita, gli anticorpi monoclonali e più recentemente vaccini prodotti da organismi vegetali geneticamente modificati.

di composti che sono possibili candidati per nuovi farmaci[24]. Queste librerie combinano i composti già presenti in natura con composti derivati da sintesi di laboratorio; sono nate società specializzate per lo sviluppo di biblioteche genetiche che affiancano le DBF nel lavoro di R&S. Una volta identificato il potenziale target, viene verificata l'azione dei lead e la sua efficacia. Nel caso in cui siano stati identificati alcuni candidati promettenti dallo screening, non è scontato che siano nella forma adatta a diventare farmaci. Gli analisti partono da queste molecole per sintetizzare composti analogici modificandoli in funzione degli obiettivi attraverso il supporto della chimica combinatoria. Il processo è altamente automatizzato: con uso di robot partendo da un numero ridotto di lead si possono produrre rapidamente ampie librerie di composti, ad esempio 390.625 composti unici (25^4) possono essere generati in un processo formato da 4 iterazioni, 25 composti posti in 25 contenitori contenenti ciascuno diversi building block. Si passa quindi alla sperimentazione il cui scopo è dimostrare le proprietà terapeutiche del nuovo lead attraverso le fasi di identificazione delle proprietà biologiche, validazione, screening ed ottimizzazione. La maggior parte delle case farmaceutiche e biotecnologiche ora sviluppa queste procedure combinando la chimica combinatoria con l'HTS in laboratorio secondo un approccio casuale che ha prodotto un numero esorbitante di composti senza peraltro aumentare il numero di nuovi farmaci. Un miglioramento è emerso con l'affinamento della simulazione in silico, usando software dedicati per simulare con modelli matematici e statistici le proprietà dei lead. La bontà dei risultati dipende fondamentalmente dalla conoscenza della struttura atomica 3D della proteina bersaglio[25]. Nella fase successiva si passa alla sperimentazione delle proprietà dei lead, possibile farmaco candidato su modelli murini. Un approccio sperimentale molto importante è lo studio della relazione struttura-attività (SAR), ovvero la relazione esistente fra la struttura tridimensionale di una molecola e la sua bio-attività un approccio che si è rivelato importante nella ricerca del vaccino sul coronavirus. La bioinformatica supporta questo approccio elaborando in astratto la struttura di un composto mediante calcoli che coinvolgono una serie di descrittori molecolari di proprietà chimico-fisiche e biologiche e che permettono di creare un modello più o meno conforme alle caratteristiche ricercate. Il metodo QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) simula l'attività di una molecola a livello dell'organismo, influenzata dalle caratteristiche molecolari, dall'orientazione nello spazio degli atomi, dalla solubilità e dalla capacità di oltrepassare le membrane biologiche. Con

[24] La ricerca è facilitata dall'impiego della bioinformatica che può accedere alla banca dati "open access" Genbank del National Center for Biotechnology Information.

[25] Boston Consulting Group ha valutato l'impatto della genomica in termini di riduzione costi fino a 140 milioni di dollari e 11 mesi di tempo in media per ogni nuovo farmaco.

le simulazioni di modelli, basati sulla conoscenza molecolare del target è possibile individuare il farmaco o vaccino che si vuole progettare. Il metodo consiste nello studio della struttura molecolare (sequenziamento), della configurazione spaziale (3D imaging con tecniche criscopiche e microscopio elettronico) per individuare la composizione chimica del target.

2) Stadio pre-clinico. Il percorso iniziale in fase pre-clinica di ricerca di ogni nuova molecola si articola su due fondamentali test di valutazione del rapporto sicurezza/qualità che sono: i) test di valutazione della tossicità sperimentale; ii)- test di sicurezza e di efficacia clinica. Una metodologia molto utilizzata dalle industrie farmaceutiche per ridurre i tempi ed i costi di ricerca di nuovi lead è l'"High Throughput Screening" (HTS), che permette di esaminare un gran numero di sostanze biologiche per individuare le molecole che possiedono le potenzialità terapeutiche desiderate. Si tratta di un'operazione vantaggiosa che permette di saggiare migliaia di composti scartando a priori quelli non performanti e riducendo in questo modo il numero di possibili candidati. Seguendo diversi iter si arriva ad ottenere una serie di possibili candidati, i "lead compound" (composto chimico primario o composti guida), che possiede attività farmacologica o biologica e la cui struttura chimica è usata come punto di partenza per successive modifiche chimiche con interventi biotech per migliorare le loro proprietà. Sono i precursori del futuro principio attivo presumibilmente capace di attivare meccanismo di difesa per la produzione di anticorpi o sostanze antagoniste all'attività antigena dell'organismo patogeno. Le prime prove di sintesi sono in genere limitati a quantitativi da 0,1 a 2 gr. di prodotto finale, pertanto la resa delle varie reazioni viene calcolata su quantità relativamente piccole.
   Portare il lead nella fase di sviluppo preclinico implica che siano verificate le seguenti condizioni:
   - caratterizzazione ulteriore delle specifiche chimico-fisiche del prodotto in sviluppo;
   - caratterizzazione delle linee cellulari deputate alla produzione del prodotto (se proteina);
   - processo di produzione a livello pilota (per proteine e per piccole molecole);
   - profilo tossicologico acuto e subcronico con studi idonei già alla registrazione;
   - profilo farmacocinetico e metabolico nell'animale;
   - possibile individuazione del meccanismo d'azione;
   - l'identificazione delle potenziali indicazioni cliniche;
   - il completamento dello sviluppo dei metodi analitici.

   La decisione di proseguire è vincolata all'ottenimento da parte delle autorità, dell'autorizzazione che permette così la somministrazione della molecola all'uomo.

In questa fase si verificano in laboratorio il maggior numero possibile di caratteristiche positive e negative di un farmaco, vengono effettuati i primi test su esseri umani ed animali. Rappresenta il periodo più critico del percorso sperimentale che si sviluppa in due fasi. I lead vengono testati in vitro e/o in vivo su un modello sperimentale della patologia, un sistema che esibisce lo stesso bersaglio farmacologico per cui si studia il farmaco, che può essere rappresentato da una coltura cellulare, da animali di laboratorio o da sistemi artificiali che riproducono le caratteristiche dell'organismo umano. Durante questa fase si iniziano a valutare i rischi e la potenziale tossicità per l'uomo, oltre alle proprietà chimico fisiche come la stabilità, la solubilità, la farmacocinetica, studi di mutagenesi. Si cerca di determinare quali modifiche debbano essere apportate alla composizione chimica del composto-guida, in vista della formulazione prevalente che si prevede verrà usata negli studi clinici sull'uomo. Il numero di molecole che "sopravvivono" a questa durissima selezione è decisamente limitato. Lo sviluppo preclinico ha una durata media di 2-3 ed assorbe un altro 30% delle risorse investite. Circa il 60% dei fallimenti in R&S dipendono da fattori farmacocinetici e tossicologici.

3) Stadio di sperimentazione clinica: si compone di tre fasi sperimentali durante le quali si eseguono i test clinici su pazienti per verificare la tossicologia ed i dosaggi del farmaco in tre fasi distinte di sperimentazione: fase I (durata 1-2 anni) della farmacologia clinica consiste nella sperimentazione su un campione di 20-80 soggetti volontari sani; fase II, si esegue lo studio di efficacia terapeutica con sperimentazione su un campione di 200-400 pazienti affetti dalla patologia in esame , studi tossicologici eseguiti secondo protocolli di sicurezza per verificare le proprietà di efficacia e sicurezza del farmaco la cui durata è di altri cinque anni; fase III, studio multicentrico eseguito su 2000-3000 pazienti ed ha come obiettivi la valutazione delle proprietà terapeutiche della forma farmaceutica sviluppata, per confermare le proprietà di efficacia, sicurezza e tollerabilità. Il livello di insuccesso è del 30%. Si eseguono uno o meglio due trial eseguiti in due stadi per dimostrare la efficacia e la sicurezza del farmaco.
4) Stadio di sviluppo industriale.
   Fase 4.1 - Approvazione del farmaco: può richiedere un tempo più o meno lungo a seconda che dipende da come il prodotto soddisfi i requisiti imposti dagli organi di vigilanza. Qui inizia un'attività di farmacosorveglianza col controllo degli effetti del farmaco attraverso una stretta interazione medico-paziente e nella preparazione di un dossier da sottoporre alle autorità sanitarie. I test clinici sono strettamente supervisionati da una appropriata autorità sanitaria delegata alla regolazione del settore. La percentuale di successo con conseguente accesso alla fase clinica è di 0,05-0,1% delle sostanze attive testate e la probabilità di raggiungere la fase di commercializzazione

del farmaco superata questa fase è del 5-10%. Tutti gli studi che interessano un intervento medico o terapeutico su un paziente devono essere supervisionati da un comitato etico, prima che venga fornito il permesso di procedere con lo studio clinico. Terminata questa fase di sperimentazione si fa domanda di registrazione presso il Ministero della Sanità, (AIFA) per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio della nuova specialità farmaceutica (AIC). Questa autorizzazione deve essere richiesta all'EMA, European Medicines Agency e subordinatamente all'AIFA, (Agenzia Italiana del Farmaco). L'autorizzazione a procedere rappresenta un traguardo importantissimo per un'azienda che abbia investito milioni di risorse, in termini economici e non solo. Basti pensare che i costi di una casa farmaceutica per effettuare i trials in fase III e fase IV vengono sostenuti per diversi anni e includono voci come costi di produzione del farmaco in fase di studio, salari di progettisti e amministratori, pagamenti alle organizzazioni di ricerca con cui si è effettuato un contratto, pagamento ai pazienti arruolati nel trial e tanto altro ancora.
Fase 4.2 - Scale up: si passa dalla produzione di laboratorio dell'ordine di milligrammi o grammi ai kilogrammi o tonnellate della fase di produzione su larga scala (scale-up). È una fase estremamente importante del ciclo produttivo: la domanda di approvazione del farmaco presso il Ministero della Sanità, per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio della nuova specialità farmaceutica (AIC) rappresenta un passaggio cruciale si tutta la filiera farmaco. Il nodo della questione è rappresentato dalla necessità di ottimizzare tutti i parametri coinvolti nel processo di sintesi del principio attivo (temperatura, tipo di solvente, reagenti, tempi di reazione, formazione di sottoprodotti e loro eventuale allontanamento, ecc.) in modo da avere una buona resa e, soprattutto, una buona riproducibilità del processo; trattandosi di operazioni spesso eseguite in automatico, è necessario che ogni singolo step sia esattamente controllato e validato. La messa a punto di tutti i parametri e della procedura da utilizzare è condotta a partire da milligrammi fino ad arrivare gradualmente a quantità maggiori, controllando se le proprietà del farmaco vengono mantenute al crescere delle quantità. Alla approvazione segue la registrazione del farmaco presso l'organo competente l'AIFA secondo la procedura nazionale, la procedura comunitaria e Importazione parallela dei medicinali.

5) Vendita e verifica a posteriore possibili effetti negativi del farmaco. Prevede il lancio del prodotto, la sua distribuzione ed appropriate strategie di marketing consistenti nella scelta del segmento di mercato più appropriato, scelta dei clienti, scelta delle strategie per promuovere lo sviluppo vendite del prodotto. Lungo questo percorso la molecola si evolve in nuovo farmaco che subirà un processo di industrializzazione e quindi sarà distribuito ai punti vendita e fruibile dai clienti finali. Il ciclo di produzione di un farmaco è una

dei più lunghi, complessi, costosi e rischiosi di tutto il settore biotech ma è in grado di garantire i migliori risultati commerciali. La durata della pipeline oltrepassa facilmente i dieci anni e richiede investimenti di miliardi di euro, affrontabili solo da grandi aziende farmaceutiche con la partecipazione di una costellazione di PMI-DBF specializzate nelle diverse funzioni di elaborazione del lead a farmaco e vincolate alle GGF da accordi di varia natura, dai meno vincolanti che usano il mercato come strumento di scambio e quando questo strumento non sia efficiente si passa a scambi all'interno di una struttura organizzata completamente integrata del tipo FIPCO. Passando in rassegna i progetti dell'area salute si osserva che oltre la metà (56%) dei progetti di nuovi terapeutici riguarda lo sviluppo di molecole classificate come biofarmaci: anticorpi monoclonali, proteine ricombinanti, vaccini, prodotti per terapie avanzate. Nell'analisi dei progetti rientra anche la ricerca di nuovi principi attivi di sintesi chimica quali small molecole e peptidi - sviluppati grazie all'uso di metodi biotech. I vaccini sono passati dal 5% all'11%, più che duplicati rispetto alla precedente rilevazione del 2016. A questi si sommano i due vaccini a DNA che di fatto rientrano nella categoria delle terapie geniche (un vaccino oncologico per il linfoma B e uno profilattico per il Lupus Eritematoso). Predominante l'applicazione oncologica per anticorpi monoclonali e proteine ricombinanti: sul totale degli anticorpi monoclonali in studio (60 prodotti), 47 (78%) hanno una applicazione in ambito oncologico. Delle 45 proteine ricombinanti in studio ben 31 (69%) sono quelle utilizzate per il trattamento dei tumori. Da sottolineare come il numero di proteine

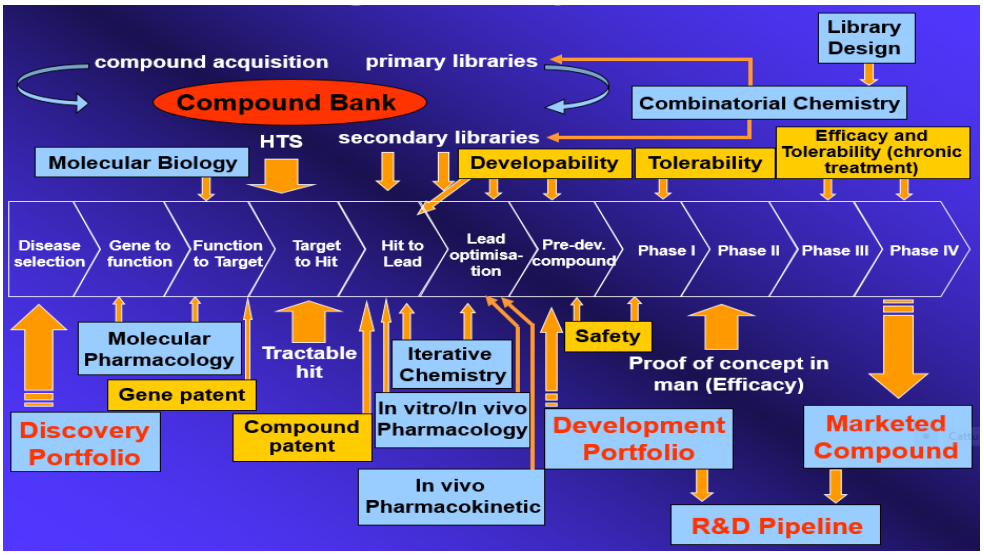


Figura 8.17. Descrizione della filiera farmaco secondo Murphy

ricombinanti sia passato dal 9% della precedente rilevazione al 14%. Il diagramma illustra l'influenza sull'identificazione degli obiettivi terapeutici di recenti sviluppi biotecnologici nel campo generale della genomica, come la bioinformatica e proteomica, la chimica combinatoria supportate dallo sviluppo automatizzato e robotizzato della ricerca con l'HTS. La convalida dell'obiettivo viene effettuata con l'uso di animali e simulazioni su modelli di malattie. Microtecnologie, nanotecnologie, robotica e le nuove tecniche di matrice stanno avendo una grande influenza su questo processo di screening. I candidati promettenti al farmaco derivanti da questo sono ottimizzati utilizzando tecniche di biologia computazionale e progettazione basata sulla struttura, prima di essere soggetta a tossicologia e altri test preclinici.

Tabella 8.15. Descrizione della filiera (pipeline) farmaco per stadi e fasi e distribuzione stimata dei tempi e costi Costo totale circa 1-2 miliardi € (* le imprese in questo stadio dovrebbero iniziare a ipotizzare il prezzo finale del prodotto; ** le imprese col 70% dei costi sostenuti eseguono valutazioni più precise sul probabile prezzo di mercato). Fonte: Pharma Annual Survey 2001 Pharmaceutical Industry

Direzione	*Stadi e Fasi del ciclo*	*Funzioni*	*Tempi (anni)*	*Costi* % tot.*
⇩	Stadio 1 – Definizione target e scoperta hit-lead (analisi di-10000.compound o più) con ricerca delle proprietà molecolari e verifica dei lead sperimentali	Sintesi ed estrazione; ricerca proprietà biologiche: validazione, screening biologico, ottimizzazione attività farmacologica e terapeutica	2-3	20-30
⇩	Stadio 2: Sviluppo Preclinico (250.compound); Test murino: fase 1, 2 % successo:< 0,1%	Analisi tossicologica, dosaggio, test valutazione della tossicità; tolleranza test di sicurezza/rischio/efficacia	2-3	10-20
⇩	Stadio 3: Sviluppo clinico Fase 3.1 % successo: 65%	Richiesta.autorizzazione sperimentazione umana su campione di 20-100 volontari: per studio di tolleranza, assorbimento,	1-2	5-15
⇩	Fase 3.2 * % successo: 40%	Sperimentazione su 100-500 pazienti Verifica: efficacia/sicurezza/tolleranza/rischio	2-3	10-20
⇩	Fase 3.3 ** Test clinici fase 3 % successo: 50%	Sperim. Su 1000-5000 pazienti Verifica efficacia/sicurezza/tolleranza Valut. Proprietà terapeutiche	2-3	15-30
⇩	Stadio 4 – Sviluppo industriale Fase 4.1 – Registrazione farmaco	Richiesta autorizzazione farmaco USA = FDA, Italia AIFA	1-2	1-2
⇩	Fase 4.2 - Industrializzazione Scale up del processo, analisi costi, controllo qualità	Allestimento della produzione su scala industriale: tecnologia, costi dimensioni, produz. Continua, batch..	1-2	1-2
⇩	Stadio 5 – Vendita e verifica a posteriori effetti avversi del farmaco	Posizionamento sul canale di mercato Ricerca clienti, rete vendita Strategie di marketing mix	1-2	5-10

In questo ultimo stadio della pipeline, è cruciale l'acquisizione del vantaggio competitivo per creare valore attraverso le caratteristiche di novità. Il marketing farmaceutico è un insieme complesso ed eterogeneo di modalità operative che si differenziano in base alla tipologia di farmaco da commercializzare, al decisore che interviene nel processo di acquisto, alla struttura della rete distributiva ed al sistema-Paese nel quale si intende operare (l'area geografico-nazionale in cui viene commercializzato, caratteristica del mercato finale, regolamenti normativi e legislativi e limitazioni per la vendita). Le forme più tradizionali di marketing si basavano su un significativo impiego di forza vendita specializzata e competente (informatori scientifici), ovvero rappresentanti di farmaci alle dirette dipendenze dell'impresa farmaceutica, che interagivano direttamente con i medici, considerati i referenti principali per la selezione dei farmaci non acquistati direttamente dai consumatori finali. Attualmente, la spesa destinata dalle imprese farmaceutiche alle attività di marketing eccede di molto quella dedicate all'area di R&S. Di rilevante interesse sono le operazioni di M&A dei GGF per mantenere la propria posizione di mercato in un contesto altamente competitivo. Tra la fine del ventesimo e l'inizio del ventunesimo secolo il settore farmaceutico è stato caratterizzato da una serie di processi di M&A che si sono susseguiti ciclicamente in cinque ondate distinte (wave) con inizio nel 1989 e con durata media triennale. Ciò ha condotto all'emergere di grandi gruppi MNC quali Glaxo SmithKline, Astra Sanofi-Aventis, Bayer, Johnson & Johnson, Roche, Pfizer, Eli Lilly/ImClone che hanno esteso il loro controllo oligopolistico sulla determinazione dei prezzi, sulle strategie di marketing, sulle politiche di marchio inducendo molti consumatori a scegliere i loro prodotti. Processi di consolidamento, economie di scala, riduzione dei costi con eliminazione di doppioni gestionali, aumento del fatturato, aumento dei profitti, aumento del valore degli asset azionari, acquisizione di posizione di mercato rilevante, complementarità strategiche sono i principali determinanti delle trasformazioni del settore. Gran parte di questo lavoro di ricerca è stato svolto in molti laboratori privati mentre prima del Bayh Dole Act del 1980, era la ricerca accademica la principale fonte di innovazioni scientifiche di dominio pubblico. Le strategie biotech attuali sfruttano le nuove conoscenze delle scienze omiche per approfondire la natura delle malattie specifiche, dei percorsi patologici su un numero molto più ampio di bersagli della malattia per creare una serie di nuove proteine terapeutiche come farmaci candidati. Nel cammino tipico di realizzazione di un nuovo farmaco, la ricerca universitaria si svolge attraverso forme di collaborazione societaria del tipo spin off o start up alle imprese biotech dedicate (DBF). Altre forme di collaborazione sono fra DBF e GGF per la commercializzazione dei prodotti. In questa evoluzione è importante notare che il costo medio per lo sviluppo di un nuovo farmaco ha continuato ad aumentare in termini reali e, contrariamente alle aspettative

sul PT, non sono diminuiti né il costo medio né il tempo medio richiesto per scoprire e validare farmaci con i nuovi metodi rispetto quelli tradizionali. Il successo del farmaco è legato anche alle alleanze strategiche che giocano un duplice ruolo: sono fonti di tecnologia o di prodotti quando le aziende fungono da clienti e sono fonte di guadagno quando le imprese agiscono come sviluppatrici di prodotti. L'analisi del settore evidenzia due aspetti fondamentali relativi le conoscenze: la natura frammentaria delle conoscenze e la divisione tra modalità di ricerca tradizionale e biotech. La grande industria specie in campo farmaceutico è disposta a pagare ingenti somme per acquisire farmaci e tecnologie di piattaforma dalle imprese che si occupano di R&S di farmaci e di piattaforme tecnologiche. Nel 2005 il valore di payout dei grandi gruppi farmaceutici è stato di 10,8 miliardi di dollari; le aziende scopritrici di farmaci e aziende con tecnologie di piattaforma hanno guadagnato 4,2 miliardi di dollari ciascuna. Il superamento della frammentazione ha condotto alla formazione di un gran numero di alleanze tra le aziende che si occupano di tecnologie di piattaforma e tra le società dedicate alla scoperta di nuovi farmaci. Si tratta in genere di alleanze di basso valore, ma riflettono le esigenze delle imprese di combinare tecnologie diverse su piattaforme per assemblare i prodotti finali.

8.17 Costo di produzione di un nuovo farmaco

Il costo medio di produzione di un farmaco spesso non è correlabile al valore di mercato del prodotto essendo dal costo esclusi i costi di R&S, di fallimento, di transazione, l'effetto di fattori psicologici di ansia, paura o il costo di opportunità dei pazienti per la salute, altri fattori che possono far lievitare il prezzo del prodotto[26]. La struttura dei costi può essere rappresentata come segue:

1) quota che varia dal 20 al 30% per le attività di R&D;
2) quota del 20-30% imputabile ali costi sostenuti in fase di produzione;
3) quota del 10% attribuibile al management dell'impresa;
4) quota del 20-30% per le attività di marketing e vendite.

Secondo alcune stime[27], il costo per lo sviluppo di un nuovo farmaco è compreso oggi fra i 2,5 e 3 miliardi di dollari (Tufts Center for the Study of Drug

[26] Si riporta il caso della Pharmasset produttrice del farmaco antivirale Sofosbuvir (nome di marca Sovaldi) per l'epatite C. Quando Gilead Sciences ha acquisito Pharmasset per 11,2 miliardi di dollari nel 2012, la "piccola azienda aveva previsto un prezzo di 36.000 dollari per ciclo di trattamento di Sovaldi. La Gilead, Barclays e Bank of America Merrill Lynch hanno fatto la "valutazione di Pharmasset durante i colloqui di fusione e le relative ipotesi di prezzo per Sovaldi". Secondo il Wall Street Journal la fusione ha fatto lievitare il costo del trattamento a 84 mila dollari.

[27] La missione della Tufts CSDD è fornire analisi basate sui dati e approfondimenti strategici per aiutare gli sviluppatori di farmaci, le autorità di regolamentazione e i responsabili delle politiche a migliorare le conoscenze sui costi della pipeline farmaco, a gestire i finanziamenti e le analisi di rischiosità.

Development CSDD) assumendo un tasso annuo composto di crescita del 8,5% a partire dal 2003. Negli ultimi dieci anni i costi sono lievitati del 145%, a causa di una maggiore complessità nella ricerca di molecole attive nello stadio di sperimentazione clinica, per un maggior rigore dei protocolli di sperimentazione per la dimensione maggiore dei campioni sperimentali, la maggiore attenzione a malattie croniche e degenerative, cambiamenti nella progettazione dei protocolli al fine di includere informazioni per la valutazione delle tecnologie sanitarie e la necessità di eseguire anche studi di efficacia comparativa[28]. Il dato di 2.558 milioni di dollari è composto da un costo medio 'out of pocket' di 1.395 milioni di dollari e un costo in termini di tempo di 1.163 milioni di dollari. La cifra poi lievita a 2.870 milioni di dollari se si considera il costo medio stimato di ricerca e sviluppo post-approvazione per testare nuove indicazioni, nuove formulazioni, nuovi dosaggi e regimi, e per monitorare gli effetti collaterali di sicurezza come richiesto dalla Food and Drug Administration come condizione di approvazione – che è di 312 milioni di dollari durante l'intero ciclo di vita del prodotto. Solo una quota minoritaria, per quanto importante (il 40% del prezzo), si deve alle spese per ricerca e sviluppo e ai contributi delle attività d'importazione il rimanente 60% viene assorbito dai grossisti e dalla vendita al dettaglio. È un settore industriale tra "i più dinamici al mondo", con il mercato raddoppiato durante gli ultimi dieci anni e le vendite che per la prima volta "hanno superato la soglia psicologica dei 1.000 miliardi di dollari, nel 2014.

Scoperta: l'intervallo di tempo può variare da 3 a 20 anni ei costi possono variare tra centinaia di milioni a diversi miliardi di dollari. Progressi scientifici mettono oggi a disposizione diversi strumenti per accelerare la scoperta di nuovi lead fra tutti l'HTS con l'aiuto di modelli computerizzati.

Fase preclinica. Questa è la fase di test più economica.

Test clinici: tre fasi. La Food and Drug Administration richiede un test clinico in 3 fasi che test per gli effetti collaterali e l'efficacia del farmaco con una sperimentazione clinica in un'unica fase che costa fino a 100 milioni di dollari. Nei due-tre anni di sperimentazioni vengono investite risorse rilevanti per campioni di 3000-5000 pazienti suddivisi nei tre periodi che si sottopongono ai test clinici con durate di ricovero ospedaliero e impegno di personale fra medici, ricercatori, analisi di laboratorio.

[28] L'analisi aggiornata è stata effettuata grazie alle informazioni fornite da 10 aziende farmaceutiche su 106 farmaci scelti a caso che sono stati testati sull'uomo in qualsiasi parte del mondo fra il 1995 e il 2007. "Lo sviluppo di un farmaco rimane un'impresa costosa – ha detto Joseph DiMasi, direttore di analisi economica presso il Tufts Center – nonostante gli sforzi in corso da parte delle aziende farmaceutiche e biotecnologiche per frenare i crescenti costi di ricerca e sviluppo. In uno studio pubblicato nel 2003, gli stessi esperti avevano stimato che il costo per ogni nuovo farmaco approvato fosse di 802 milioni di dollari per prodotti testati fra il 1983 e il 1994. La cifra, pari a 1.044 milioni di dollari se rapportata al 2013 (anno di riferimento del nuovo studio), indica un aumento del 145% tra i due periodi di studio, a un tasso di crescita annuo composto del 8,5%.

Costi di fallimento. I processi di "scoperta" dei lead, i test del periodo preclinico e clinico richiedono mediamente circa 12 anni e solo una quota molto ridotta di lead che vengono testati nel periodo pre-clinico riusciranno a raggiungere lo stadio successivo. Ogni azienda farmaceutica che ha centinaia di farmaci in fase sperimentale non potrà recuperare i costi dei farmaci che non hanno superato la fase preliminare Pertanto, i profitti ricavati da un farmaco devono coprire anche i costi dei "farmaci falliti". Ad esempio Astra Zeneca ha speso 11,7 miliardi di dollari in R&S, se si aggiungono i costi di farmaci che non hanno superato le fasi preliminari si stima che tali costi raggiungano i 20 miliardi di dollari.

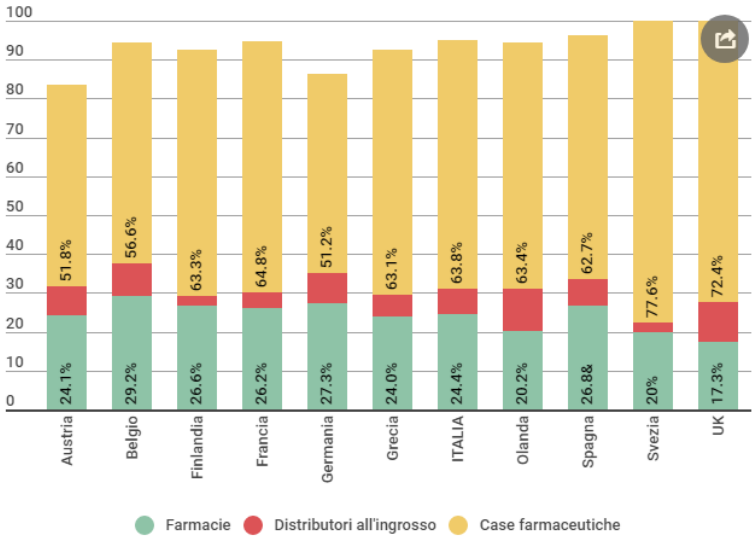


Figura 8.18. Distribuzione dei ricavi fra farmacie, distributori all'ingrosso e case farmaceutiche

Il costo dello sviluppo dei farmaci si riferisce al costo totale della pipeline dalla scoperta dei lead alle prove precliniche agli studi clinici fino all'approvazione. Due elementi che fa lievitare i costi oltre alle spese vive per condurre una serie di studi preclinici e clinici di fase I-III, ma anche i costi per interessi passivi sul capitale impegnato nel lungo periodo (10 o più anni) in assenza di entrate ed i costosi costi per la ricerca del lead attivo. Un altro elemento di complessità è che tutte le stime si basano su informazioni riservate controllate dalle compagnie farmaceutiche, rilasciate volontariamente, che portano all'incapacità di verificare i costi. In un'analisi dei costi di sviluppo dei farmaci per 98 aziende, esaminati per un decennio 1990-2000, il costo medio per farmaco sviluppato e approvato da una singola azienda farmaceutica era di 350 milioni di dollari. Nel decennio successivo, le aziende che hanno avuto approvato da 8 a 13 farmaci,

il costo per farmaco è salito a 5,5 miliardi di dollari, principalmente a causa dell'espansione geografica dei costi di marketing e di gestione degli studi di Fase IV e del monitoraggio continuo per la sicurezza.

Tabella 8.16. Investimenti in R&S farmaci: anno 2013

Pharmaceutical company	Number of drugs approved	Average R&D spending per drug (in $ Millions)	Total R&D spending from 1997-2011 (in $ Millions)
AstraZeneca	5	$11,790.93	$58,955
GlaxoSmithKline	10	$8,170.81	$81,708
Sanofi	8	$7,909.26	$63,274
Roche Holding	11	$7,803.77	$85,841
Pfizer	14	$7,727.03	$108,178
Johnson & Johnson	15	$5,885.65	$88,285
Eli Lilly & Co.	11	$4,577.04	$50,347
Abbott Laboratories	8	$4,496.21	$35,970
Merck & Co Inc.	16	$4,209.99	$67,360
Bristol-Meyers Squibb Co.	11	$4,152.26	$45,675
Novartis	21	$3,983.13	$83,646
Amgen Inc.	9	$3,692.14	$33,229

8.18 Caso 1: Il business farmaceutico del Sofosbuvir per la cura dell'epatite C

Un caso di successo commerciale è rappresentato dal business del farmaco per l'epatite C il Sofosbuvir che ha raggiunto risultati eclatanti di mercato attraverso la vendita diretta e la crescita di valore delle azioni della casa farmaceutica Gilead. Per più di venti anni l'unica terapia per questa patologia è stata l'Interferone (prima da solo, poi associato a Ribavirina e poi nella forma di Interferone Pegilato + Ribavirina). Questo trattamento ha offerto risultati positivi nel 58% dei casi trattati con terapia della durata di 48 settimane, ma nel caso del ceppo virale più resistente, la terapia si è dimostrata inefficace. ll Sofosbuvir è nato nei laboratori della Emory University, Atlanta, USA sviluppato da quattro ricercatori che hanno fondato nel 1998 una società, la Pharmasset Inc, produttrice del farmaco antivirale Sofosbuvir (nome di marca Sovaldi) per l'epatite C con lo scopo di commercializzare il nuovo farmaco. Gli studi preclinici sono cominciati nel 2008 e sono durati fino alla cessione della società con una operazione di leverage by out alla Gilead. I costi di sviluppo del Sofosbuvir dichiarati da Pharmasset sono stati di 62 milioni di dollari nel solo periodo fra il 2008 ed il 2011, inclusi, un finanziamento federale di 244.000 dollari. Gilead il 12 giugno 2012 acquisisce la Pharmasset, pagandola una cifra iperbolica di 11,2 miliardi di dollari considerato che questa società aveva investito nella ricerca solo 62 milioni di dollari. Le reazioni del mercato azionario furono negative e le azioni della Gilead persero valore; secondo gli esperti finanziari, Gilead per assorbire il costo della operazione

avrebbe dovuto realizzare un giro d'affari di almeno quattro miliardi di dollari dalla vendita di Sofosbuvir l'anno. Il management della Gilead era cosciente dei rischi di questa acquisizione, e l'investimento corrispondeva alle valutazioni sul farmaco fornite da Pharmasset ed alle analisi di mercato dei consulenti finanziari. Dal 2012 al 2014 Gilead investe 940 milioni di dollari per completare gli studi di sicurezza ed effettuare altri studi di sviluppo marketing, i cui costi però non furono pubblicati. Il rapporto redatto per il Senato USA riportò che il piano di investimenti presentato da Pharmasset durante i negoziati per l'acquisizione erano molto più modeste, dell'ordine di 125 milioni di dollari nel 2012 e fra 50 e 70 milioni di dollari nel 2011 per effettuare gli studi clinici richiesti per l'approvazione del prodotto. La Gilead studiò la convenienza alla acquisizione in base a valutazioni sul mercato potenziale delle spese per paziente coperte dal sistema sanitario. Quanto costa un malato non trattato con Sofosbuvir? In base ad un articolo su Hepatology, un paziente affetto da epatite cronica costa mediamente 17.000 dollari l'anno, un paziente con cirrosi compensata 22.000 dollari l'anno (per circa 10 anni equivalente alle aspettative di vita ad un CAGR =3% corrisponde circa 30 mila dollari), e con cirrosi scompensata circa 50.000 dollari l'anno (il trapianto costa 600.000 dollari). Durante la trattativa per l'acquisto di Pharmasset, Gilead cominciò a ragionare sul prezzo. Secondo Pharmasset, Quando Gilead Sciences ha acquisito Pharmasset per 11,2 miliardi di dollari nel 2012, la "piccola azienda aveva previsto un prezzo di 36.000 dollari per ciclo di trattamento di Sovaldi. La Gilead, Barclays e Bank of America Merrill Lynch fecero una "valutazione di Pharmasset durante i colloqui di fusione e le relative ipotesi di prezzo per Sovaldi". Secondo il Wall Street Journal la fusione fece lievitare il costo del trattamento a 84 mila $. Gilead affidò l'analisi all'advisor sulla convenienza alla acquisizione della Pharmasset; ad una prima valutazione, il prezzo lordo della cura (prima degli sconti usuali a grossi acquirenti) oscillò fra i 55.000 e gli 80.000 dollari per ciclo di terapia. A marzo 2013, con gli studi clinici in fase 3 (gli ultimi prima della concessione della licenza) Gilead annunciò la sua decisione sul prezzo. I soggetti coinvolti nella valutazione furono tre: il management di Gilead, un board specifico denominato Global Pricing Committee (GPC), composto dai top senior executives, ed un consulente esterno. Si valutarono le caratteristiche cliniche del farmaco, il suo presunto valore di mercato, il costo di altri trattamenti disponibili, un'analisi di mercato dei possibili clienti paganti, i benefici a lungo termine sulla salute ed altri fattori inerenti la valutazione della società. Le ipotesi di prezzo cominciano a lievitare, andando fra gli 80.000 e i 120.000 dollari per trattamento di un singolo paziente e la reazione di potenziali concorrenti con farmaci non ancora approvati. Solo Il mercato USA era rappresentato da 4 milioni di persone infette dal virus dell'epatite HCV, di cui solo 1,7 milioni diagnosticate. Di queste 380.000 erano state sottoposte a trattamento con qualche tipo di terapia, ma solo 73.000 con farmaci antivirali, quindi il mercato potenziale era di

vaste dimensioni. Il management disegna una prima strategia di marketing basata sulla comunicazione di un metodo innovative ed efficace per curare l'epatite C per sollecitare l'attenzione di potenziali clienti.

Prezzo. A seguito di un meeting ristretto dei top officers il prezzo viene fissato a 28.000 dollari per confezione corrispondente a 84.000 dollari per un ciclo completo di terapia della durata di 12 settimane. Questa valutazione considera i costi sperimentali per la realizzazione del farmaco, il brevetto, i controlli durante e post-trattamento ed i costi precedentemente sostenuti per la R&S. Una valutazione opportunistica viene eseguita col costo dei trattamenti in corso (interferone pegilato + ribavirina inefficaci per i ceppi virali più resistenti), i costi del sistema sanitario e la disponibilità a pagare delle Assicurazioni che costituiscono il soggetto con maggiori disponibilità economiche obbligate a coprire le spese sanitarie della maggior parte dei pazienti USA. Il prezzo fuori degli Stati Uniti è sostanzialmente più basso, in Italia il prezzo pagato dal SSN non viene reso noto, tuttavia l'Agenzia italiana del farmaco nel maggio 2015 ha dichiarato che è il più basso di Europa, e che le persone inserite per il trattamento era di circa 7000 unità con con sofosbuvir e ledipasvir (brevetti Sovaldi e Harvoni).[29]

8.18.1 Analisi del business

Il 6 dicembre 2013, la US Food and Drug Administration ha approvato definitivamente il farmaco per il trattamento dell'epatite cronica C e il 22 novembre 2013 la European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato l'approvazione del farmaco per l'Unione europea. Il prezzo del trattamento è stato relativamente poco influenzato da valutazioni relative il costo di produzione. Gli investimenti in ricerca e sviluppo, produzione e distribuzione sono stati certamente minore di 800 milioni di dollari. Ciò che ha inciso notevolmente sui costi è stata la acquisizione di Pharmasset la società concorrente con la quale è stato poi sviluppata la intera strategia di mercato e finanziaria, per ben 11 miliardi di dollari, un valore fissato sulle attese di guadagno, un azzardo vinto dato che si stima siano stati incassati 28 miliardi di dollari nei primi 18 mesi di commercializzazione. Ciò dimostra che il valore commerciale della strategia di business è una rendita di monopolio acquisita con la velocità di approvazione e brevetto ed acquisizione di possibili competitor. (si stima che il costo a pillola sia di 1 dollaro considerato che la terapia dura 12 settimane occorrono 84 compresse) tuttavia la

[29] Il Remdesivir (codice di sviluppo GS-5734) è un nuovo farmaco antivirale della classe degli analoghi nucleotidici che sta dimostrandosi efficace nel trattamento del coronavirus COVID19. È stato sviluppato da Gilead Sciences, azienda quotata a Wall Street, come trattamento per la malattia da virus Ebola e le infezioni da virus di Marburg, sebbene sia stato successivamente dimostrato che mostra anche attività antivirale contro altri virus a RNA a singolo filamento come virus respiratorio sinciziale, virus di Junin, virus della febbre di Lassa, Virus Nipah, virus Hendra e coronavirus (compresi i virus MERS e SARS).

rendita di monopolio che il sistema sanitario e le assicurazioni sono disponibili a pagare per la salute dei loro assistiti dimostrano che per la salute si possono pagare costi assai superiori al costo del prodotto. Questo caso è emblematico di come la formazione del prezzo di mercato non sia più regolato dalla regola Pr = Cme min ma dalle condizioni di monopolio dell'azienda innovatrice. Poiché la medicina è sempre più sperimentale per alcune patologie di grande diffusione quali diabete, tumori, patologie cardiache, questo tipo di approccio al business può diventare la norma piuttosto che l'eccezione soprattutto in paesi dove il business è inteso come una condivisa concezione dell'impresa fondata sulla innovazione come espressione del successo dei ricercatori e remunerazione del loro impegno professionale ed il rischio per affrontare nuove esperienze in mercati dove tutti i partecipanti hanno libero accesso.

8.18.2 Caso 2: coronavirus Sars cov2.

La maggior parte delle epidemie/pandemie degli ultimi anni si è sviluppata in Cina: dall'asiatica del 1957 all'influenza di Hong Kong del 1968, la Sars (Severe acute respiratory syndrome) causata dal nuovo Coronavirus Sars-Cov-2; sembra che questo paese sia diventata un'area favorevole allo sviluppo di nuove zoognosie causate da virus. Ci sono due circostanze che mettono Wuhan (Cina) nell'occhio del ciclone. La prima è che in questa città funziona uno dei più importanti laboratori di ricerca virale classificato come Bsl-4, il massimo grado al mondo di bio-contenimento. il Washington Post aveva anticipato il tema sicurezza, rilanciando la notizia che nel 2018, due anni prima dello scoppio della pandemia, diplomatici dell'ambasciata americana a Pechino visitarono diverse volte l'istituto di virologia di Wuhan (Wiv) e rimasero così preoccupati della mesa in atto dei protocolli di sicurezza, da mandare a Washington due dispacci (sensibili ma non classificati) ammonendo della inadeguatezza delle condizioni di sicurezza del laboratorio, che conduceva rischiose ricerche sui pipistrelli e sui virus da loro trasmessi. L'approfondimento sulle sequenze dell'RNA contribuiranno a chiarire il dilemma, una voce autorevole, il Prof. Fauci avrebbe smentito questi sospetti. Tuttavia, pochi giorni prima che scoppiasse l'epidemia, alcuni senatori dell'entourage di Trump, avvisati da esperti, ritirarono le loro azioni e poco l'annuncio dell'epidemia il mercato borsistico crollò del 30%. La seconda circostanza è suggerita dalla promiscuità stretta tra uomini ed animali allevati in casa e in fattorie o venduti in mercati un tempo da noi definiti rionali con assai scarsi requisiti igienici. "Con l'H5N1 aviaria, la Cina aveva preso provvedimenti draconiani e furono eliminati i polli allevati in casa per diminuire le fonti di contagio". Un secondo elemento di possibile diffusione è rappresentato dalle rotte migratoria di vari uccelli selvatici come le anatre. " gli uccelli potenziali portatori sani dell'influenza planano nelle molte risaie cinesi e possono

trasmettere la malattia con feci ed animali morti. In tal modo contribuiscono alla proliferazione dei virus, che in promiscuità con coltivatori, allevamenti di maiali, pollame, altri animali domestici favoriscono la diffusione delle zoonosi. Un terzo elemento sono i pipistrelli portatori del virus che passa all'uomo per spillover. A seguito della scoperta del virus è partita la corsa al vaccino: ad aprile 2020, 80 aziende di 19 paesi hanno iniziato alla ricerca di un vaccino efficace con approccio prevalentemente genetico che si differenzia notevolmente di metodi precedentemente usati per la ricerca dei vaccini antinfluenzali con notevole risparmio di tempo e costi.

Alla fine del 2020 tre aziende: Pfizer, Moderna ed Astra Zeneca oltre alla Russia ed alla Cina hanno annunciato che il vaccino ha superato con successo la fase 3, dopo le verifiche previste di compatibilità, tolleranza, efficacia da parte degli organi di controllo competenti e sono pronti a passare alla fase industriale.[30]

8.18.3 Natura del coronavirus (Sars-cov-2)

La dimensione genomica dei coronavirus varia da circa 26 a 32 mila basi, la più grande per un virus a RNA; per fare un paragone, il nostro genoma possiede 3,2 miliardi di paia di basi. Fa parte della stessa famiglia di virus (famiglia Coronaviridae, ordine Nidovirales) causa della sindrome respiratoria acuta grave del coronavirus (Sars-CoV) e della sindrome respiratoria mediorientale (Mers-CoV).

[30] Un vaccino convenzionale iniettato nel corpo inserisce frammenti selezionati di un virus nelle cellule vicine al sito di iniezione. Il sistema immunitario riconosce come minacce le molecole di questi frammenti detti antigeni, e reagisce creando anticorpi, molecole che possono neutralizzare il virus in qualsiasi punto del corpo. Il sistema immunitario ricorderà come reprimere gli invasori in modo da poter fermare un'infezione futura. L'approccio consolidato prevede di far crescere virus indeboliti in uova di pollo o in cellule di mammiferi o insetti ed estrarre i pezzi desiderati. Per virus già noti che cambiano ogni anno, come quelli dell'influenza, ottenere gli antigeni giusti può richiedere dai quattro ai sei mesi, ma con un nuovo patogeno possono servire più tentativi nell'arco di anni, per cui l'approccio è troppo lento per combattere un virus che ha già proporzioni pandemiche. I laboratori si stanno quindi rivolgendo ai vaccini genetici, in cui si usano informazioni tratte dal genoma del virus per creare uno schema per la produzione di antigeni selezionati, fatto di DNA o RNA, le molecole che contengono le istruzioni genetiche. Il DNA o RNA (nel caso del corona virus) in cellule umane e la cellula usa quelle istruzioni per creare gli antigeni del virus a cui reagisce il sistema immunitario. I metodi usati sono tre: il plasmide, (Inovio Pharmaceutical di Plymouth Meeting). Il secondo metodo noto come vaccino a RNA contenente le proteine spike è trasportato in lipidi che passando facilmente nelle cellule, vengono iniettati nel corpo. Questo metodo sembra essere più efficace dei plasmidi nell'attivare il sistema immunitario il limite sta nella facile degradabilità dell'RNA. Barouch e collaboratori di Johnson e Johnson hanno elaborato un terzo metodo: inserire lo schema a DNA in un comune virus del raffreddore; questo adenovirus iniettato nel paziente trasporta a destinazione lo schema, tuttavia, anche in questo caso il sistema immunitario aggredisce l'intruso e lo elimina. Barouch evita questa reazione ingegnerizzando un virus che non può replicarsi in una cellula umana mancando di un componente non fornito dalla cellula stessa. Questo metodo è stato testato in laboratorio e in sole 4 settimane è stato elaborato un prototipo di vaccino con adenovirus che è in sperimentazione animale su topi, furetti, macachi. Secondo Barouch questo metodo richiede più tempo all'inizio ma una volta messo a punto può essere scalato rapidamente.

È un virus RNA a filamento singolo, che per infettare deve fondersi col Dna del suo ospite e quindi può mutare rapidamente. Un'ipotesi è che il virus sia stato trasmesso dai pipistrelli ai serpenti: il krait cinese e il cobra cinese nei quali il virus, si sarebbe ricombinato per poi passato all'uomo. (Analisi genetica pubblicata sul Journal of Medical Virology da Wei Ji, Wei Wang, Xiaofang Zhao, Junjie Zai, e Xingguang Li, delle università di Pechino e Guangxi). Sopranominato corona per via delle protuberanze proteiche (spike), che hanno azione antigenica. Fissandosi alla membrana delle cellule-bersaglio umane grazie alla proteina S, con l'enzima ammino-peptidasi N, presente sulla membrana cellulare, all'interno del citoplasma, il virus penetra nella cellula e rilascia il proprio RNA a singolo filamento positivo che aderisce ai ribosomi. Questi ultimi sono gli organelli cellulari che traducono il messaggio genetico del virus, che codifica gli amminoacidi e successivamente le proteine, che entrano di preferenza negli alveoli polmonari del sistema respiratorio umano e si replicano velocemente causando una acuta polmonite intralveolare con esito infausto nei casi più gravi. Caratteristica dei virus è di essere instabili nella struttura genetica, quindi, mutano nella replicazione dando origine a varianti antigeniche difficili da combattere. Per visualizzare il virus è stata usata la microscopia elettronica criogenica, tecnica di ultima generazione, con la quale vengono realizzati i modelli in 3D su scala atomica delle strutture virali (Jason McLellan, University of Texas e del National institutes of health, Nih). La molecola di cui i ricercatori hanno ottenuto la mappatura della struttura genetica della proteina rappresenta solo la parte extracellulare della proteina, che stimola la risposta immunitaria negli individui infettati, quindi può essere usata per stimolare la produzione di anticorpi presenti nel siero dei pazienti guariti o per produrre anticorpi monoclonali per la terapia medico-farmacologica. La proteina è stata riprodotta solamente due settimane dopo la pubblicazione della prima sequenza del virus, all'inizio di gennaio e per costruire la mappa 3D sono serviti altri 12 giorni. La difficoltà nella produzione del vaccino sta nella ricerca di una sequenza virale che causi in modo affidabile una risposta immunitaria memorizzabile dal sistema immunitario umano ma che non scateni una risposta infiammatoria acuta che potrebbe causare altri sintomi indesiderati e che sia polivalente per possibili mutazioni del virus. Di questo tipo di sperimentazione se ne sta occupando l'Istituto Nazionale per Malattie Infettive USA (NIAID, diretto da Anthony Fauci). Si sta cercando di sviluppare un vaccino universale, per il virus dell'influenza, che muta molto facilmente, ci sarebbero già due varianti in Cina e a Milano, quindi un vaccino all'anno potrebbe non bastare se non è polivalente. La malattia non è letale per quasi il 96% degli infetti e a determinare la mortalità concorrono una serie di concause quali patologie multiple e pregresse. In attesa di un antivirale efficace basato su anticorpi monoclonali, al vaccino potrebbe essere affiancata una terapia farmacologica basata su antinfiammatori. Per il virus, l'azienda italiana Advent-Irbm di Pomezia in partnership con lo Jenner Institute

della Oxford University ha sviluppato un vaccino usando un adenovirus modificato estratto dallo scimpanzè in grado di trasportare il gene del coronavirus. Altre ricerche sono rivolte allo studio di un vaccino universale contro i virus A e i virus B e tutti i sottotipi, in particolare dei virus A. con un approccio genomico, che utilizza gli anticorpi di pazienti che sono risultati immuni ad alcuni virus influenzali. La diffusione di microorganismi di cui è sconosciuta o parzialmente conosciuta la struttura rappresenta il pericolo che sarà sempre più grande per la diffusione incidentale o fuga di laboratorio, mutamenti climatici, aumento dei flussi di persone contagiate o possibile opera di gruppi criminali fanatici in grado di riprodurre o sintetizzare micro-organismi letali.

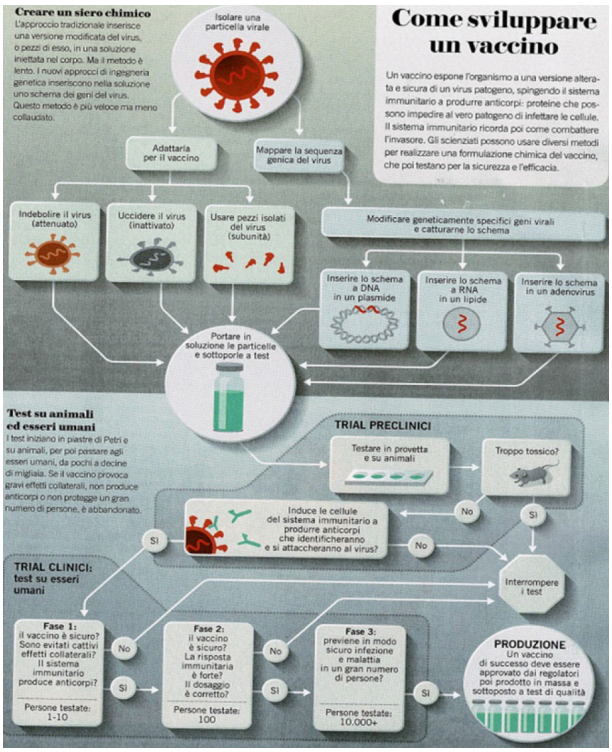


Figura 8.19. Tecniche genetiche delle biotecnologie per la ricerca di antivirale. Fonte Le Scienze, giugno 2020

8.18.4 Terapie sperimentali

Uso delle biotecnologie, la strada più promettente basata sulle conoscenze genetiche dell'agente infettante e sulla elaborazione di una risposta immuno-terapeutica. La prima fase consiste nel sequenziamento dell'RNA del virus COVID19 ha individuato le sue caratteristiche genetiche. La via classica di pro-

duzione di un vaccino a vettore virale cioè creato da un virus attenuato è di usare le protuberanze proteiche (spike) per indurre una reazione immunitaria nell'organismo infettato che reagirà con produzione di anticorpi specifici. Questo stadio richiede circa sei mesi. Una volta identificato il vaccino si procede alla sperimentazione pre-clinica con studi di laboratorio che utilizzano colture di cellule (in vitro) e modelli animali (test murinici in vivo) per valutare la risposta immunitaria cioè l'efficacia protettiva e il profilo di sicurezza. Se i risultati sono positivi si passa alla sperimentazione clinica su soggetti umani suddivisa in tre fasi a cui segue una quarta fase di rilevamento di possibili eventi negativi in fase di commercializzazione. Di norma i l protocollo standard prevede che questo periodo sperimentale non duri meno di 3-5 anni. La previsione di scienziati impegnati nella ricerca di un vaccino è di arrivare dalla sequenza genetica ai test clinici in 16 settimane. La produzione industriale del vaccino richiede impianti che sono già funzionanti; per questa fase di scale up, dove diverse aziende sembrano essere avanti nella sperimentazione. Secondo Rappuoli chief scientist e head of external R&D dell'azienda GSK Vaccine, procedure più moderne biotech già in avanzato sviluppo consentono di raggiungere l'obiettivo in modo molto più rapido che nel passato. Tali tecniche prevedono dopo il sequenziamento, la elaborazione sintetica del gene che produce la reazione antigenica della proteina trasferirlo in un altro virus (es. un adenovirus modificato per renderlo inoffensivo) ed iniettarlo direttamente nelle cellule allevate su un supporto dedicato. Questa tecnica non richiede di far crescere il virus ma salta direttamente alla reazione immunitaria. In poche settimane si può disporre un vaccino sintetico fatto di nucleotidi che poi occorre testare. Se ne sta occupando l'Advent S.r.L di Pomezia. Sanofi si sta impegnando nella produzione di vaccini partendo dall'isolamento del gene responsabile della reazione antigenica per iniettarlo nelle persone sane dopo opportuni trattamenti, e prelevare gli anticorpi prodotti dalla reazione immunitaria. Normalmente ogni dose di questi vaccini è realizzata partendo da un uovo di gallina, e questo in prospettiva potrebbe essere un problema per la difficoltà di reperire milioni di uova col mercato che farebbe registrare una impennata dei prezzi delle uova. La ricerca del vaccino è facilitata dall'impiego della bioinformatica che può interrogare la banca dati "open access" Genbank del National Center for Biotechnology Information. Qui sono depositate le sequenze geniche che riguardano il DNA umano responsabili di patologie e sequenze di microrganismi compreso il Covid-19 isolato in vari paesi utile per elaborare i vaccini. La società di biotecnologie americana Moderna ha annunciato di aver spedito il primo lotto del vaccino sperimentale mRna-1273 all'Istituto nazionale per le allergie e le malattie infettive (Niaid Vaccine Research Center, diretto da Antony Fauci) un'agenzia del dipartimento della Salute degli Stati Uniti. La ricerca si basa sulla molecola mRna (Rna messaggero) che trasferisce informazioni genetiche nelle cellule, imitando un'infezione naturale

per stimolare una risposta immunitaria più potente. Il vaccino codifica la proteina complessa Spike e la usa come bersaglio per i vaccini contro altri coronavirus, analogamente alla Mers e Sars. A differenza dei vaccini tradizionali, i vaccini genetici non utilizzano un microorganismo inattivo o parte di esso, ma il gene stesso che codifica per l'antigene del coronavirus. È stato in questo caso utilizzato il gene che codifica per la proteina spike responsabile dell'ingresso del virus nelle cellule. Questo gene viene iniettato nel paziente e con una elettrostimolazione lo si attiva, inducendo la produzione della proteina che a sua volta stimola la risposta immunitaria contro il coronavirus. Il coordinamento dei gruppi di ricerca nel network globale: una lezione per il futuro.

8.18.5 Nutrizione

Gli acidi grassi essenziali ω3 e ω6 vanno introdotti con la dieta, ma lo squilibrio che si verifica tra i due PUFA può causare problemi alla salute, esasperando gli stati infiammatori. Gli acidi grassi essenziali costruiscono le membrane cellulari, bilanciano la produzione di eicosanoidi (mediatori dell'infiammazione), favoriscono l'equilibrio metabolico (pressione arteriosa, colesterolemia, trigliceridemia, glicemia ecc.), tutelano (anche se talvolta indirettamente) il cuore e il cervello dalle patologie vascolari (aterosclerosi, trombi, emboli), supportano lo sviluppo neurologico, proteggono il sistema nervoso dall'invecchiamento, sostengono la funzione visiva e ottimizzano lo sviluppo embrionale. Un rapporto ottimale tra omega-6 e omega-3 dovrebbe oscillare tra 4:1 e 8:1. Attualmente, nell' alimentazione italiana il rapporto ordinario oscilla tra 10:1 e 13:1, quindi esso risulta chiaramente sbilanciato a favore degli omega-6. Per questo motivo, occorre aumentare l'assunzione di alimenti che contengano omega-3: noci, semi di lino, semi di chia, uova, pesce azzurro (e in genere, organismi che popolano le acque fredde) e olio del fegato di questi pesci, o più semplicemente usare l'olio di semi di girasole a composizione modificata già citato. Altri cibi consigliati sono il tonno, sgombro, salmone, merluzzo, aringhe, ma anche alghe secche nori e kombu, eventualmente con un contorno di verdure, meglio crude, per non distruggere le vitamine, quali cavolo verza o broccoli, condite con olio, sale e limone. [31]

8.18.6 Valutazione degli effetti economici del coronavirus

Potenziali mercati emergenti. Nella fase di emergenza si sono aperti i mercati dei presidi sanitari che hanno evidenziato notevoli carenze col verificarsi di comportamenti speculativi, ritardi nelle consegne, inefficienze burocratiche: mascherine, guanti monouso e apparecchi per la respirazione, i caschi per as-

[31] Il metabolita microbico desaminotirosina protegge dall'influenza attraverso l'interferone di tipo I (Science, 4, 2017).

sicurare la respirazione ai malati più gravi di Coronavirus. Uno dei mercati più interessanti nella fase due è il mercato dei test diagnostici per verificare la negatività al virus, la immunizzazione e l'assenza di trasmissione di particelle virali. I test sono basati sul rilevamento di anticorpi IgM e IgG per il Sars-CoV-2"; le immuno-globline IgM compaiono per prime, più precocemente, ma poi generalmente scompaiono dopo qualche settimana: la loro presenza nel sangue indica che l'infezione potrebbe essere recente. Le immunoglobuline IgG, invece, si manifestano solitamente più tardi, però rimangono a lungo, anche mesi secondo gli studi su altri virus: se nel sangue vengono rilevate soltanto le IgG e non le IgM significa che l'infezione è passata da più tempo e non è recente". Una importante impresa presente nel settore diagnostico è la Sentinel Diagnostic di Milano specializzata in biologia molecolare con circa 50 milioni di fatturato da 35 anni produce test per la chimica clinica e l'immunochimica distribuiti in tutto il mondo. Grazie a queste innovazioni registra nel periodo 2012-2018 un tasso di crescita annuo composto (CAGR) dell'8,7% e un Ebtda del 28,8% rilevato negli ultimi tre anni. Con la biologia molecolare è nata la sfida al virus che ha prodotto un test conforme alle richieste dell'OMS: è un test liofilizzato nato dalla tecnologia STAT-NAT brevettata che lo rende trasportabile e da risultati nel giro di un'ora e mezza ed è un test aperto utilizzabile su comuni piattaforme disponibili nei laboratori di analisi.

8.18.7 Aspetti economici

I risultati di quasi tutti gli studi che si sono occupati di questo tema riportano simulazioni basate su modelli econometrici di equilibrio economico generale. Questi risultati dipendono quindi dalle caratteristiche dei modelli e dalle ipotesi sull'entità di due variabili fondamentali: il "tasso di attacco" del virus (cioè la percentuale di popolazione che si ammala) e il suo "tasso di letalità" (cioè la percentuale di contagiati che muore). Generalmente, gli studi analizzati considerano scenari simili alle tre pandemie influenzali del '900 riconosciute dall'OMS: l'influenza spagnola del 1918-19, l'influenza asiatica del 1957 (responsabile il virus AH2N2), l'influenza di Hong Kong del 1968-69, tipo di aviaria, la Saars-CoV del 2003 forma atipica di polmonite apparsa per la prima volta nel novembre 2002 nella provincia del Guangdong, impropriamente definita 'Influenza suina', causata da un virus A H1N1, Mers-CoV, responsabile della cosiddetta sindrome respiratoria mediorientale e che vide un aumento di casi nel 2014. Si stima che il tasso di attacco di tutte le pandemie sia stato compreso tra il 25 e il 35 %, mentre il tasso di letalità è stato valutato tra il 2 e il 3 per cento per la spagnola e inferiore allo 0,2 % negli altri due casi (OMS, 2009). McKibbin e Sidorenko (2006) considerano tre scenari, che ricalcano le tre pandemie del secolo scorso. Nello scenario più "mite" (simile all'influenza di Hong Kong del

1968-69), i decessi si attestano a 1,4 milioni e l'effetto negativo sul Pil mondiale nel primo anno dopo lo scoppio della pandemia fu pari a 0,7 punti percentuali; nello scenario "moderato" (simile all'influenza asiatica del 1957), in cui si stimarono 14 milioni di morti, il Pil mondiale si ridusse di 2 punti percentuali rispetto alla crescita prevista, mentre nello scenario più "severo" (simile all'influenza spagnola del 1918-19), in cui i decessi salirono a 71 milioni, il calo nel primo anno raggiunse il 4,8 per cento. È importante notare che, anche nello scenario più sfavorevole, l'impatto del virus sull'economia si riduce nel secondo anno e tende a rientrare quasi completamente a partire dal terzo, quando il Pil inizia a convergere ad un livello solo leggermente inferiore rispetto a quello previsto prima della pandemia (poiché i decessi hanno comunque ridotto in modo permanente l'offerta di lavoro). Altri due risultati meritano di essere evidenziati: (i) l'effetto macroeconomico è più forte nei paesi a reddito medio-basso, a causa delle maggiori difficoltà a contenere il virus e della fuga di capitali verso i paesi più sicuri; (ii) nella maggior parte dei paesi l'inflazione aumenta, poiché gli shock dal lato dell'offerta (riduzione dell'offerta di lavoro, aumento dei costi di produzione per le imprese), che spingono i prezzi verso l'alto, tendono a prevalere sugli shock dal lato della domanda (riduzione dei consumi dovuta al panico). Burns et al. (2008) riprendono lo scenario da influenza spagnola e stimano un calo del Pil globale del 3,1 per cento nel primo anno, con un effetto negativo più forte per i paesi emergenti. In questo caso, però, la maggior parte del calo (circa i due terzi) è dovuta agli shock dal lato della domanda, ovvero ai cambiamenti nel comportamento dei consumatori. Verikios et al. (2011) simulano gli effetti trimestrali di due pandemie: un virus poco contagioso ma molto letale (tasso di attacco del 3 per cento, tasso di letalità del 10 per cento) e un virus molto contagioso ma poco letale (tasso di attacco del 40 per cento, tasso di letalità dello 0,5 per cento). In entrambi i casi, il picco dell'effetto negativo sul Pil si ha nel secondo e terzo trimestre successivi allo scoppio della pandemia; in seguito, l'economia torna gradualmente verso il trend precedente, attestandosi ad un livello solo leggermente inferiore (per lo stesso motivo visto in precedenza). A distinguere i due scenari è però la grandezza dell'impatto sul Pil. Nello scenario con virus poco contagioso, il Pil globale si riduce dello 0,3 per cento nel primo anno e dello 0,1 per cento nel secondo, con un effetto analogo sull'occupazione; l'impatto sul commercio internazionale è invece doppio rispetto a quello sul Pil, determinando un danno economico maggiore per quei paesi che più dipendono dagli scambi e dal turismo. Nello scenario con virus molto contagioso, invece, nel primo anno il Pil globale si riduce del 3,3 per cento, con picchi del 4-4,5 per cento nel secondo e terzo trimestre; per l'occupazione e il commercio internazionale i picchi trimestrali sono ancora più bassi (-6,5 per cento e -5 per cento, rispettivamente). Come già visto in Burns et al. (2008), anche in questa simulazione sono gli shock dal lato della domanda a determinare l'effetto mol-

to negativo del primo anno. La portata dell'impatto economico di una pandemia dipende fortemente dalle ipotesi sulla gravità del contagio: una pandemia "mite", simile all'influenza asiatica del 1957 o a quella di Hong Kong del 1968-69, avrebbe un effetto contenuto sul Pil mondiale, tipicamente inferiore all'1 per cento annuo, mentre una pandemia più "severa", simile alla spagnola del 1918-19, potrebbe produrre effetti anche nell'ordine del 3-5 per cento annuo. Si può concludere che gli effetti shock di natura economica stimati, per quanto forti, sono di norma di breve periodo e tendono a risolversi quasi completamente nel giro di un anno o poco più. Nel medio periodo il Pil tende ad essere solo di poco inferiore al livello che avrebbe raggiunto in assenza della pandemia, soprattutto se le perdite umane sono contenute.

Nel breve periodo, un virus molto contagioso ma poco letale è più dannoso per l'economia di un virus molto letale ma poco contagioso, poiché è in grado di generare shock più forti sia nei consumatori sia nelle imprese. L'effetto (contenuto) di lungo periodo, invece, dipende esclusivamente dalla riduzione permanente dell'offerta di lavoro e quindi dalla letalità della pandemia. L'effetto sul commercio internazionale è più forte di quello sul Pil, per cui il danno economico è maggiore per i paesi che più dipendono dagli scambi internazionali.

I paesi emergenti sono più colpiti, non solo perché hanno maggiori difficoltà a contenere la diffusione del virus, ma anche perché i capitali tendono a spostarsi verso i paesi avanzati, considerati più sicuri dagli investitori.

Nel determinare l'entità dell'impatto sono importanti sia gli shock dal lato dell'offerta (minore offerta di lavoro, minore produttività, maggiori costi per le imprese ecc.) sia gli shock dal lato della domanda (riduzione/modifica dei consumi dovuta al panico); l'effetto sull'inflazione dipende da quali tra questi shock prevalgono.

La domanda è quale possibile contraccolpo economico subirà un'economia così aperta come quella cinese che lega la sua immagine commerciale alla immagine psicologica di sito in cui si originano vettori virali che si ripetono a cadenza ravvicinata nel tempo. La risposta la possono fornire i competitor a livello mondiale che hanno l'interesse a ridurre il ruolo commerciale della Cina.

8.19 Scenario delle Innovazioni biotech Italia

Negli ultimi anni la prevedibilità del risultato di applicazioni biotecnologiche, è diventato più prevedibile per il perfezionamento delle piattaforme, per i progressi delle nuove tecniche: HTS, KET e la messa a punto di strategie di business in grado di esplicitare l'elevato potenziale commerciale di alcune innovazioni biotech. Dal 1970, anno d'inizio dello sviluppo biotech si possono individuare quattro periodi ciascuno caratterizzato da diverse modalità di messa a punto delle strategie di business. Nel primo periodo (anni '70), dopo

un lungo periodo di maturazione in ambito accademico viene messa a punto da Cohen e Boyer la tecnologia del rDNA (DNA ricombinante) che consente di realizzare diversi prodotti commercialmente utili fra cui l'insulina, e l'ormone della crescita. Con Milstein e Kohler (1975), inizia la produzione di anticorpi monoclonali (MAb) realizzati con la tecnologia dell'ibridoma. Queste tecnologie trovano immediata applicazione industriale e commerciale nella diagnostica, nella industria farmaceutica per la produzione di insulina, ormone della crescita da lievito geneticamente modificato e diverse tipologie di Mab. Nel secondo periodo a partire dalla metà e alla fine degli anni '80, gli sviluppi si concentrano sulla funzionalità dei geni ed i meccanismi di sintesi delle proteine. La metabolomica e la proteomica consentono di sviluppare più avanzate applicazioni sulla modifica dei processi metabolici. Si studiano malattie specifiche e si sperimentano nuove metodologie per la progettazione efficace di farmaci passando dalla sintesi chimica di piccole molecole alle macromolecole della biotecnologia. Il terzo periodo inizia a partire dalla metà circa degli anni '90, è caratterizzato dallo sviluppo dell'era "genomica" fondata sulle tecniche più mirate di riprogrammazione del DNA per realizzare prodotti o servizi sviluppati in base a modelli di business. Il quarto periodo è rappresentato dalla evoluzione delle tecnologie abilitanti (KET) per realizzare prodotti di applicazioni omiche con nanomateriali, mentre la bioinformatica viene usata per implementare le tecniche di HTS per la sperimentazione su larga scala. Queste tecniche sostituiscono il random screening nella ricerca di nuovi farmaci, vengono usate per mettere a punto tecniche di dosaggio e somministrazione farmaci, studio delle interferenze nei meccanismi biologici di microorganismi e nella elaborazione di modelli di simulazione che supportano gli esperimenti "in vitro", in laboratorio, in pieno campo e in silicio. Definite dall'Unione Europea come Key Enabling Technologies, nell'ambito delle tecnologie abilitanti ricadono tutte le applicazioni scientifico-tecnologiche che utilizzano organismi viventi (batteri, virus, funghi, lieviti, organismi vegetali o animali e loro molecole/cellule o loro componenti sub-cellulari per realizzare prodotti, sviluppare nuovi microorganismi adattati a svolgere funzioni desiderate o per altri usi utili all'uomo. Le imprese biotech utilizzano almeno una biotecnologia nella produzione di beni o servizi biotech o per svolgere ricerche nel medesimo ambito. Secondo il parametro della consistenza numerica, più della metà delle imprese sviluppa le proprie attività nell'area Red Biotech (52%), in misura minore nel White Biotech (28%), nell'area GPTA (11%) e nel Green Biotech (9%). Il Technology Forum Life Sciences, sorto nel 2015 in collaborazione con Assobiotec, Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie, Alisei, Cluster Nazionale Scienza della Vita, e alcune aziende biotech operanti nel nostro Paese, persegue l'obiettivo di contribuire a promuovere lo sviluppo dell'ecosistema dell'innovazione nel settore delle

Scienze della Vita in Italia, favorendo lo sviluppo di rapporti di collaborazione tra esperti della ricerca, fra imprese, soggetti della finanza, istituzioni scientifiche e pubbliche responsabili dello sviluppo di programmi di R&S. Dal 2018, il progetto è supportato da Sofinnova Partners, società di Venture Capital europea focalizzata sulle scienze della vita e Fondazione Telethon, specializzata nella ricerca per la cura delle malattie genetiche rare. Fra le iniziative più significative si cita lo Human Technopole, un progetto ambizioso e visionario che vuole diventare il punto di riferimento per tutto il settore, sia a livello nazionale sia internazionale. Il polo è localizzato all'interno di Palazzo Italia nell'area che ha ospitato l'Expo di Milano 2015, ribattezzata MIND (Milano Innovation District). Un altro evento significativo ha come protagonista il Cluster ALISEI, il cui obiettivo è consolidare l'importante primato del Food & Drug nazionale attraverso la R&I per far crescere il legame tra ricerca e impresa per rafforzare l'ecosistema industriale fertilizzato dalle innovazioni prodotte dalla ricerca, incentivate dagli investimenti nazionali ed internazionali. Prevalentemente costituito da piccole e medie dimensioni, le imprese del settore delle Life Sciences hanno messo in evidenza una forte capacità di creare innovazioni aumentando la competitività e la penetrazione sui mercati internazionali. Lavorando soprattutto secondo un approccio di open Innovation, sono in grado di operare con tutti gli stakeholder della filiera utilizzando le complementarità di risorse e avanzate conoscenze complementari di R&S. In Italia sono stati individuati 8 poli di eccellenza biotech: Biotech Valley (Lombardia), eccellenza nel campo dei trapianti (Piemonte), Distretto Biomedicale (Emilia-Romagna), Area science park di Trieste, Pharma Valley (Toscana), Hub globale dei vaccini (Toscana), Distretto delle Bioscienze (Lazio), Hub per la medicina di precisione (Puglia), Hub per il Tech Transfer del Sud Italia (Campania). La Lombardia si posiziona oggi come la regione più avanzata nel comparto della Life Science, anche grazie ad una massiccia presenza del segmento industriale: con un valore della produzione di 63,4 miliardi di euro e 347.000 addetti, la filiera lombarda delle Scienze della Vita contribuisce per il 31% alla produzione nazionale e occupa un quinto dell'occupazione totale. Il valore aggiunto prodotto dalle imprese Life Sciences lombarde (pari a oltre 45,8 miliardi di euro) è pari al 2,7% del PIL nazionale12. Nel settore biotech la Regione ricopre il primato in quanto a presenza, impegno e risultati, riunendo il 28% delle imprese del settore nazionale ed effettuando il 23% degli investimenti in R&S intra-muros. La competitività della Regione si dimostra anche nel settore farmaceutico, essendo tra le prime regioni in Europa per valore aggiunto pro-capite generato dal settore farmaceutico, accanto a Catalogna, Baden-Württemberg e Île de France nel biomedicale. La presenza sul territorio della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica ha rafforzato il trasferimento tecnologico del biomedicale di cui hanno beneficiato le strutture ospe-

daliere non solo regionali. Per quanto riguarda gli specifici ambiti di specializzazione, la Lombardia, e soprattutto l'area di Milano, ha assunto una posizione di rilievo nell'ambito delle terapie geniche, grazie ad una elevata concentrazione di imprese che si occupano di tale tematica, come l'Istituto San Raffaele, Telethon per la Terapia Genica, Genenta, Molmed e Altheia. il progetto dello Human Technopole, l'Istituto di ricerca multidisciplinare pubblico in fase di costituzione in Lombardia, mira a qualificarsi come centro di eccellenza e di riferimento per le ricerche sul genoma umano, i tumori e le malattie neurodegenerative, ponendosi come hub della "Biotech Valley" italiana, in grado di attrarre capitali e risorse umane qualificate. In completa attività dal 2024, lo Human Technopole, per la cui costituzione sono stati stanziati fino ad oggi 800 milioni di euro, comprende sette centri di ricerca: oncogenomica, neurogenomica, genomica agroalimentare e nutrizionale, scienza dei dati, scienze computazionali della vita, centro per analisi decisioni e società, materiali innovativi e dispositivi. Human Techno pole sorgerà al centro di Mind (Milano Innovation District), Parco della scienza, del sapere e dell'innovazione. Lo sviluppo di nuove discipline (come la bioinformatica, bioingegneria, nutrigenomica, bio-robotica) e la sperimentazione di applicazioni innovative (test genetici, rigenerazione di organi e tessuti umani, marcatori molecolari, strategie terapeutiche basate sulla veicolazione dei farmaci bersaglio) costituiscono fattori decisivi per il progresso economico-sociale, oltre che risorse strategiche per la competitività sul mercato globale. Sempre maggiore attenzione è dedicata alle opportunità derivanti dalla contaminazione tra ricerca scientifica e sviluppo tecnologico e digitale a favore di tutti i processi aziendali di ricerca, produzione e accesso alle terapie nonché nell'assistenza. Realtà virtuale, blockchain, intelligenza artificiale, robotica, wearable, big data porteranno novità sostanziali all'intero settore e il rapporto tra salute, medicina e tecnologia è destinato ad essere sempre più stretto.

Le caratteristiche dell'industria biotech italiana possono essere descritte come segue:

- positiva performance innovativa delle PMI, seppur realizzata prevalentemente in assenza di un'attività di ricerca limitata e sviluppo strutturata nelle aziende e con una sensibile riduzione degli investimenti;
- prevalenza dei settori "tradizionali" come elementi trainanti l'economia regionale che, pur avendo risentito della competitività internazionale, evidenziano segmenti a maggiore valore aggiunto capaci di farsi catalizzatori di innovazione e sui quali concentrare investimenti mirati in ricerca e sviluppo;
- presenza di centri di R&S di livello internazionale sul territorio regionale che rappresenta un notevole valore aggiunto, nonostante la progressiva diminuzione delle risorse pubbliche e la ridotta capacità delle imprese di offrire posizioni lavorative adeguate;

- dimensioni ridotte delle imprese, può costituire un limite alla capacità di investire in innovazioni superabile dalle diverse forme di partnership e collaborazioni in rete;
- bassa propensione a collaborare tra le imprese e il mondo della ricerca - nonostante la presenza di offerta di competenze scientifiche e tecnologiche da parte delle università e dei centri di ricerca regionali - che può essere controbilanciata dalla presenza di cluster, distretti tecnologici e intermediari dell'innovazione, quali i parchi scientifici e tecnologici regionali;
- diminuita capacità di esportazione da parte delle imprese e loro ridotta presenza in settori dinamici;
- presenza di forti sfide globali e sociali, riposizionamento delle realtà industriali e produttive regionali verso segmenti di filiera a maggior valore aggiunto che richiedono sempre più soluzioni innovative, suscettibili di essere stimolate dalla domanda del settore pubblico, utilizzando il territorio come un living lab per la sperimentazione di soluzione innovative di prodotti e servizi;
- cambiamento del sistema produttivo economico regionale verso nuovi ambiti della industria 4.0 capaci di generare nuova occupazione, nuovi mercati e nuove sinergie con l'industria biotech. Il cambiamento sarà innescato da investimenti in innovazione, favorendo processi collaborativi con il mondo della ricerca e la contaminazione con le Key Enabling Technolgies (KETs), al fine di rispondere alle sfide tecnologiche e sociali emergenti.

La partecipazione in alleanze strategiche[32] ha indotto un effetto positivo sui risultati dell'innovazione; è dimostrato che il valore della performance innovativa delle imprese è profondamente radicato nelle reti che trasferiscono conoscenze esterne fino al punto in cui si arriva ai rendimenti decrescenti dei ricavi dalle prestazioni innovative. L'enfasi sulle alleanze riflette anche i cambiamenti nelle strategie delle imprese verso la "cooperazione tra le imprese descritto come il "capitalismo dell'alleanza" determinato dalla globalizzazione dei mercati e da progressi tecnologici continui e sempre più complessi (Dunning 1995).

Il modello di collaborazione in rete ha contribuito ad acquisire i seguenti obiettivi:

1) sviluppare la collaborazione e la sinergia tra imprese a vari livelli della filiera e le strutture scientifiche, migliorando la qualità e diffusione dell'innovazione;
2) rafforzare le collaborazioni fra imprese detentrici di tecnologie complementari per una offerta congiunta di specifici prodotti;

[32] Un'alleanza strategica consiste in una relazione cooperativa che accresce l'efficacia delle strategie competitive delle imprese partecipanti attraverso il trasferimento di risorse complementari e delle cui condivisione traggono beneficio reciproco i partecipanti quali tecnologie, strumenti, abilità intellettuali. Le alleanze strategiche comprendono una vasta gamma di forme: contratti, consorzi di ricerca, partnership di progetto, joint venture, partecipazioni di minoranza, equity swap, consorzi di R&D, produzione congiunta, marketing congiunto, accordi di approvvigionamento a lungo termine, distribuzione condivisa di servizi e definizione di standard comuni di produzione.

3) promuovere gli investimenti in innovazione e abbreviare i tempi di passaggio dal laboratorio alla industria, anche attraverso servizi per l'innovazione;
4) promuovere la nuova imprenditorialità innovativa attraverso il sostegno alle start-up innovative e alle imprese culturali e creative.

8.20 Piattaforme biotech

La Piattaforma biotecnologica è il supporto di innovazioni biotech complesse, la sua presenza è necessaria per lo sviluppo della globalizzazione dei mercati che impongono cambiamenti radicali nella organizzazione della scala di produzione per diminuire i costi unitari di produzione e soddisfare la domanda del mercato biotech. La piattaforma è costituita da un insieme di tecnologie di base per realizzare un sistema produttivo complesso in grado di sviluppare prodotti e servizi diversificati per i loro clienti: servizio sanitario, ditte incaricate di sviluppare attività di laboratorio, sviluppo di software informatico ed altre imprese che svolgono attività miste di R&S e trasferimento tecnologico. Sulla piattaforma operano partner pubblici e privati, (imprese, università, centri di ricerca e autorità istituzionali) che operano in settori disparati ma complementari fra loro il cui scopo è di accelerare la conversione delle conoscenze scientifiche in tecnologie mettendo assieme le risorse materiali e immateriali occorrenti per sviluppare progetti ed attrarre l'attenzione dei partner finanziari. In questo modo la piattaforma, supportata dalla rete è in grado di scambiare informazioni e collaborazioni atte a sviluppare prodotti innovativi e diversificati; ii) estendere la rete commerciale per servire diversi mercati sviluppando efficaci strategie commerciali (vedi modelli BMC e Abell). Alla concertazione delle attività partecipano diverse categorie di stakeholders, realizzatori/fruitori delle innovazioni rappresentati da Università, istituti di ricerca, produttori, associazioni e consorzi, portatori di interessi pubblici quali autorità locali, regionali, nazionali e comunità sui quali ricadono i benefici delle attività svolte. Diversi tipi di piattaforme verticali, orizzontali o miste sono state sviluppate per creare nuovi modelli di business. L'innovazione è il focus centrale della piattaforma su cui si organizza la catena del valore, ogni innovazione dev'essere protetta da brevetti essenziali per la protezione dei risultati della ricerca, per la vendita delle licenze o per la cessione dei diritti d'uso. La scoperta diventa una risorsa economica quando è possibile la vendita o la cessione tramite convenzioni di servizi qualificati relativi ad attività di ricerca e sviluppo tecnologico realizzati in vari settori biotech: biomarker discovery (proteomica, metabolomica e genomica) e per lo sviluppo di nuovi prodotti e servizi analitici nel settore in vitro diagnostic (immuno diagnostica, imaging molecolare, nanodiagnostica, biosensori e nanobiosensori, sistemi genetico-molecolari ed altro) per soddisfare un'ampia

gamma di bisogni espressi da clienti che possono essere partner nella piattaforma, fruitori di servizi, acquirenti di prodotti. Sulla piattaforma vengono organizzate strutture di ricerca, laboratori tecnologici, incubatori, luoghi di collaborazione tecnologica tra ricercatori e imprese per sviluppo di nuove idee. Collaborano a questo sviluppo apparecchiature tecnologiche, attrezzature, risorse umane qualificate e know sviluppato collettivamente. In relazione alla specificità e alla complessità di utilizzo delle piattaforme/laboratori tecnologici, la loro gestione è regolata da accordi formali tra soggetti partecipanti, Università CNR ed altri.

8.20.1 Sviluppo di piattaforme nel settore farmaceutico

Le piattaforme combinano diverse tecnologie per accelerare lo screening molecolare, la creazione di matrici di DNA e processi automatici per l'analisi dei peptidi e dell'acido nucleico accelerate dalla diffusione di tecniche NGS e HTS[33]. Potenti strumenti di elaborazione bioinformatica e di chimica combinatoria abbinati, hanno permesso di sintetizzare e testare milioni di peptidi, per verificare la loro attività biologica. In parte, queste tecnologie di piattaforma sono state prese a prestito dalla industria farmaceutica tradizionale sviluppate negli anni 60 quali la progettazione dei farmaci introducendo tecniche avanzate di screening, la cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC), utilizzate per la separazione delle componenti chimiche, l'elettroforesi su gel per separare e purificare composti ad alto peso molecolare e macchine per sintetizzare DNA e proteine. Sono stati sviluppati due approcci per identificare le molecole candidate a nuovi farmaci. Il primo è costituito da un approccio strutturato che utilizza un composto chimico in modo specifico per disabilitare una malattia bersaglio legandosi ad esso; il secondo è uno screening random di molte migliaia di composti per determinare la loro efficacia rispetto ad una malattia target. Mentre inizialmente il compito di trovare la "chiave" molecolare nella progettazione del farmaco era piuttosto casuale, questa tecnica è stata implementata con la migliore comprensione delle strutture molecolari rappresentate in forma tridimensionali e con simulazioni di modelli bio-informatici per interpretare la disposizione spaziale dei punti di reazione. In generale gli antibiotici sfruttano i punti deboli dei batteri per distruggere le pareti delle loro cellule, impedendo loro di riparare il Dna danneggiato o di riprodursi. Il primo farmaco di successo con queste proprietà è stato il Salvarsan, usato

[33] Le piattaforme di nuova generazione usano applicazioni di intelligenza artificiale per integrare e analizzare i dati di diverse fonti: data mining, cloud, normalizzazione, wrangling di dati, generazione di feature, modellazione ed analisi, organizzati in un sistema gerarchico per gestire l'intero processo di filiera. Possono attingere a diverse fonti di dati - sia strutturati (database pubblici e privati) e non strutturati (articoli di ricerca, brevetti, ecc.) per elaborare informazioni usate in processi decisionali di scelta dei lead e per le successive fasi cliniche abbreviando i tempi di esecuzione delle operazioni.

efficacemente nel trattamento della sifilide. Il secondo approccio sperimentale è rappresentato dallo screening casuale, che riflette la limitata conoscenza dell'attività terapeutica del farmaco. Fino a poco tempo fa si conoscevano circa 500 bersagli di malattia; il metodo di scoperta dei farmaci consisteva nel testare casualmente l'efficacia di molti potenziali candidati al farmaco, con un sottoinsieme di bersagli farmacologici, fino a individuare il trattamento efficace (Walsh, 2003). Con il miglioramento della conoscenza dell'attività dei farmaci sulle malattie, tramite il modello della "scoperta per design" si sono rapidamente diffusi trattamenti mirati (Gambardella, 1995). Negli anni '40 e '50 vi furono significativi progressi nella virologia a cui seguirono scoperte della biochimica e dell'enzimologia microbica (Galambos e Sturchio, 1998). La miglior comprensione del funzionamento dei recettori, che sono proteine sulla superficie de microrganismi infettanti (spike) ad azione antigenica in grado di attivare o bloccare le funzioni delle cellule ospite (cellule T), si sono compiuti progressi nella scoperta di farmaci, specificatamente progettati per legarsi ai recettori. La scoperta delle proteine recettive come causa delle malattie ha intensificato la sperimentazione verso molecole di farmaci con forma geometrica appropriata e carica elettrica per legarsi ai recettori. L'efficienza della progettazione dei farmaci e le metodologie di screening sono state notevolmente migliorate mediante la cristallografia a raggi X e le metodologie di ricerca basate sull'analisi di data base con metodi bio-informatici. La cristallografia a raggi X e la risonanza magnetica nucleare (NMR) hanno fornito ai ricercatori metodi per ispezionare le strutture molecolari. Negli anni '80 nuove piattaforme bioinformatiche si sono diffuse con la informatizzazione delle apparecchiature da laboratorio tradizionali. L'incorporazione di tecnologie robotizzate ed informatiche in grado di gestire dati su processi sperimentali in parallelo su scala industriale, è diventata ormai routine nella moderna biotecnologia. Col progetto genoma umano sono state sviluppate metodologie di interrogazione di sequenza strutturata che richiedono potenti programmi per ottenere uno screening dei throughput con interrogazione di varie librerie genetiche. La chimica combinatoria ha tratto beneficio dall'informatica per accelerare lo sviluppo di nuovi farmaci, tramite l'uso di librerie genetiche (librerie genomiche e librerie di DNA complementare al mRNA (cDNA)) per individuare composti singoli con proprietà desiderate. Con le librerie primarie si realizza la fase esplorativa con cui s'individua la struttura positiva (hit) attraverso una ricerca random su target non definiti. Con le librerie secondarie si preparano vari analoghi della molecola hit che consentono di chiarire la relazione struttura-attività (SAR) della classe di composti che portano alla definizione della molecola lead che rappresenta il potenziale farmaco da sviluppare. Le librerie abbreviano i tempi per identificare un positivo e velocizzano l'acquisizione di informazioni via sintesi parallela di numerosi analoghi della molecola hit.

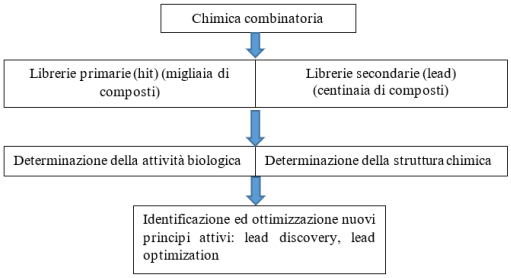


Figura 8.20. Uso delle librerie nella chimica combinatoria per scoprire nuovi farmaci

Questo metodo è stato implementato con lo sviluppo della tecnologia del DNA microarray. Un microarray è una piccola membrana o vetrino, contenente campioni di molti geni disposti secondo uno schema regolare, usati per determinare i livelli di espressione di centinaia o migliaia di geni in una singola cellula. I microarray sono diventati prodotti standardizzati noti come "chip genetici" commercializzati da varie ditte. La fluorescenza viene utilizzata per rilevare l'attività biologica tra il candidato farmaco ed il bersaglio. Gli esperimenti sono materialmente sviluppati da robot, che lavorando in parallelo con tecniche di HTS producono enormi quantità di dati, analizzati da potenti computer con software bioinformatici dedicati. Un miglioramento alla progettazione dei farmaci è stato ottenuto modellando in modo più accurato le proteine bersaglio per comprendere meglio il loro ruolo nello sviluppo delle patologie. Un avanzamento rispetto alle precedenti strutture "lock and key" suggerite da Ehrlich è stato ottenuto utilizzando un software di modellizzazione molecolare per modellare proteine e progettare farmaci che bloccano il decorso patologico. La modellizzazione molecolare delle proteine bersaglio è stata notevolmente migliorata con la introduzione della cristallografia a raggi X ad alta risoluzione utilizzando fasci di luce generati da sincrotrone, con la risonanza molecolare nucleare (NMR), microscopia elettronica e varie tecniche di imaging. L'attenzione si è spostata dalla genomica alla proteomica: la tecnica NMR ha consentito di esaminare la struttura delle proteine e dei peptidi visualizzati in ambiente acquoso, che è il loro ambiente abituale nei sistemi biologici. Progressi delle tecnologie di screening tradizionale associate a tecniche di bioinformatica hanno consentito di accelerare lo screening in vitro contro possibili bersagli della malattia, senza la necessità di testarli su un modello animale. Un sistema di screening precoce sviluppato da Nova Pharmaceuticals negli anni '80 ha permesso di analizzare 1200 composti in una settimana, contro il mese richiesto per analizzare lo stesso numero di campioni utilizzando i modelli animali (Gambardella, 1995). Le simulazioni tridimensionali al computer hanno consentito di elaborare una visione prospettica delle proteine e dei loro

recettori target per decidere se continuare con i test su modelli animali. Secondo uno studio di David Newman del National Cancer Institute, i metodi di chimica combinatoria sono riusciti a produrre pochi farmaci approvati dalla FDA poiché questa tecnica è basata su una ricerca random totalmente empirica per creare nuovi composti ma è priva delle basi analitiche per compiere una ricerca mirata verso la creazione di principi attivi efficaci verso specifiche patologie. Affinché un farmaco sia biologicamente attivo, deve manifestare la capacità di legarsi ad un bersaglio e deve essere assorbito e metabolizzato in modo rapido senza effetti collaterali.

8.21 Genomica e progressi diagnostici

Similmente alle precedenti innovazioni biotech la genomica è stata inizialmente accolta con grandi aspettative ed entusiasmo da parte dei ricercatori e dagli investitori. Le aspettative sulla genomica come scienza in grado di sviluppare business dalla R&S dei farmaci si basava sulla presunta facilità di arrivare ad una ragionevole comprensione dei meccanismi genetici di programmazione dell'rDNA unite alle nuove tecnologie di sequenziamento rapido, sviluppo delle piattaforme, automazione degli esperimenti e sviluppi della NGS. Un aspetto non previsto del progetto genoma è stato il numero relativamente ridotto di geni umani che suggerisce il controllo di più geni nella comparsa di patologie o un gene con interazioni non ancora note con altri geni per cui è necessario approfondire gli studi molecolari sul funzionamento del genoma, per produrre farmaci più mirati. Il Progetto Genoma Umano è stato un importante progetto di studio di tipo descrittivo sul genoma, tuttavia, si è ancora lontani dal comprendere i meccanismi di codifica e di interazione dei vari geni e le varie relazioni causali che stabiliscono la interdipendenza fra gene e organismo umano. Maggiori perplessità sono sorte quando la R&S farmaceutica, applicando metodi di combinazione fra genomica, analisi combinatoria (chimica, HTS, robotizzazione e tecnologia dell'informazione) non si è riusciti a migliorare la % di successi nella scoperta di nuovi farmaci. Con una R&S impostata su scala industriale in laboratori attivi 24 ore su 24 si è iniziato a testare milioni di molecole nelle combinazioni più improbabili aumentando enormemente il numero delle entità chimiche, depositate nelle librerie ma questo approccio "random" non ha migliorato la scoperta di nuove molecole per bersagli programmati. È stato osservato che i risultati di composti clinici trovati con queste metodiche e quelli trovati con procedure manuali non era significativamente diverso. Questo può essere giustificato da molte cause e non condanna affatto l'approccio sinergico-robotizzato dell'HTS sebbene i risultati non siano al momento in grado di offrire soluzioni terapeutiche e farmacologiche alle patologie più diffuse.

Tabella 8.17. PT-Biotech: piattaforme sviluppate dalle scienze omiche

Genomica	• High Throughput Real-Time PCR System • encounter System • Microarray Spotting System • Laser Microarray Scanner • HiScanSQ System • Liquid handling Freedom Evo • Next Generation Sequencing • Single Nucleotide Polimorphisms (SNPs), • Sistemi miniaturizzati (SNP-chips) per la geno tipizzazione rapida e a basso costo di un numero elevato di campioni; • Copy Number Variations (CNVs), segmenti di DNA relativamente grandi caratterizzati dalla presenza in numero di copie variabile da soggetto a soggetto rispetto ad un genoma di riferimento, potenzialmente in grado di influenzare l'espressione fenotipica di caratteri di interesse economico; • Valutazione dell'originalità genetica di una razza di interesse zootecnico • Whole-genome e whole-exome sequencing Platform MiSeq Illumina • BioAnalyzer 2100 • CRISP-CAS9
Trascrittomica	• RNA-seq (sequenziamento diretto mediante NGS di cDNA generato a partire dall'RNA di interesse) RNA-seq (sequenziamento diretto mediante NGS di cDNA generato a partire dall'RNA di interesse per la digital gene expression. • Identificazione delle varianti di splicing a carico degli mRNA
Epigenomica	• fenomeni di RNA interference • sistemi basati su microarrays con sonde oligonucleotidiche • tecniche di NGS consentono il rilevamento dei siti metilati • metodiche di immunostaining (immunofluorescenza, immunoistochimica, ELISA, immunoblotting • l'indagine epigenetica in soggetti (transgenici o meno) clonati mediante Somatic cell nuclear transfer (SCNT)
Proteomica/ Metabolomica	• Microarray - dagli iniziali sistemi basati sul riconoscimento antigene-anticorpo, numerosi sviluppi si sono succeduti, grazie ai quali la tecnologia consente oggi di investigare su vasta scala diverse forme di interazioni (interactome) che coinvolgono proteine, quali interazioni proteine-proteine, proteine-peptidi, enzimi-substrati, recettori-ligandi, proteine-DNA, proteine-RNA, proteine-lipidi, proteine-glicani, offrendo così opportunità praticamente illimitate, ad esempio, nello studio dei pathways di signalling, in studi di drug discovery, nella comprensione dei meccanismi di interazione ospite-patogeno, nell'identificazione di biomarkers prognostici e diagnostici • Protein purification system • Biomolecular imager • Spectral Scanning Multimode Reader
Bioinformatica	• Human Metabolome Database (HMDB) riporta attualmente 41,815 metaboliti censiti nella specie umana • implementazione di nuovi strumenti di data mining • modelli statistici validi per l'interpretazione dei dati provenienti da esperimenti di biologia molecolare e biochimica • modelli e strumenti matematici per l'analisi di sequenze di DNA, RNA e proteine al fine di creare un corpus di conoscenze relative alla frequenza di sequenze rilevanti • organizzare le conoscenze acquisite a livello globale su genoma e proteoma in basi di dati al fine di rendere tali dati accessibili a tutti, e ottimizzare gli algoritmi di ricerca dei dati stessi per migliorarne l'accessibilità. • l'allineamento di sequenze, la predizione genica, l'allineamento di sequenze proteiche, la predizione di struttura proteica, l'espressione genica e l'interazione proteina-proteina.

8.22 Imprese ed innovazione biotech pharma

La ricerca di farmaci da piccole molecole caratterizza in genere solo la fase iniziale dello sviluppo farmaceutico ma a partire dalla Genentech essa si concentra su grandi molecole[34]. Due imprese storiche, la Gentech e la Amgen descrivono questa evoluzione tecnologica e commerciale. La Amgen ha sviluppato la sua strategia di R&S su quattro aree terapeutiche principali: oncologia, infiammazione, medicina generale e disordini metabolici. La relativa staticità nei processi d'innovazione, secondo Sorensen e Stuart è stata causata dalla inerzia dei processi organizzativi di filiera che hanno favorito un atteggiamento di avversione al rischio d'impresa sebbene questo sia determinante nella innovazione. Tuttavia, nella misura in cui questi processi diventano più specializzati e richiedono maggiori investimenti in risorse esclusive, il fattore rischio scoraggia le imprese più vulnerabili ad affrontare costi d'investimento elevati in attrezzature e personale con formazione e competenze adeguate a svolgere le nuove attività biotech. Le tecnologie più recenti sono assai più complesse: oltre alla ricerca "biologica", vengono sempre più usate la bioinformatica e l'intelligenza artificiale per estrarre dati dalla consultazione d grandi librerie e per l'analisi dati generati dai nuovi metodi sperimentali basati sulla automazione delle ana-

[34] La maggior parte dei farmaci tradizionali sono piccole molecole, a basso peso molecolare (<900 dalton, DA) il cui ruolo è di regolare processi biologici, di dimensione dell'ordine di 1 nm. Strutture come gli acidi nucleici e le proteine e molti polisaccaridi non sono piccole molecole, sebbene i loro monomeri costituenti (rispettivamente tribo o desossiribonucleotidi, amminoacidi e monosaccaridi) siano spesso considerati piccole molecole. Le piccole molecole possono essere utilizzate come strumenti di ricerca per sondare le funzioni biologiche e condurre allo sviluppo di nuovi agenti terapeutici. Alcune possono inibire una funzione specifica di una proteina o interrompere la proteina-proteina. Farmaci tradizionali sono in genere piccole molecole di sostanze attive prodotte chimicamente. Un esempio è l'acido acetilsalicilico (ASA), con un peso molecolare di circa 180 g/mol o 180 Da. Queste piccole molecole possono essere trasformate in compresse o capsule facilmente ingeribili. Se la compressa si dissolve nel tratto gastrointestinale, il principio attivo disciolto viene assorbito nel sangue attraverso la parete intestinale. Le piccole molecole possono raggiungere quasi tutte le parti del corpo; per la loro piccola dimensione possono penetrare facilmente le membrane cellulari. Piccole molecole sono sintetizzate nel modo classico: per reazioni chimiche tra diversi composti organici e / o inorganici. Piccole quantità di sostanza attiva per la ricerca vengono prodotte nel laboratorio di chimica; negli ultimi dieci anni si è osservato l'avvento di nuovi metodi di sintesi automatizzati in laboratori di ricerca che consentono ai chimici di condurre intere serie di miscele di reazione in parallelo e grandi molecole sono farmaci prodotti biologicamente dall'rDNA (o biofarmaceutici) a base di proteine. Queste grandi molecole proteiche – che sono composte da più di 1.300 amminoacidi e possono pesare fino a 150.000 g/mol (o 150 kDa) – sono essenzialmente copie o versioni ottimizzate di proteine umane endogene. La insulina umana è composta da 51 aminoacidi e ha una massa molecolare di 5808 Da. Questi farmaci sono sviluppati attraverso processi complessi, spesso sono necessari più di 1.000 passaggi e sono somministrati mediante iniezione o infusione poiché sarebbero inefficaci se assunti per via orale. I prodotti di grandi molecole comprendono vaccini, sangue, componenti del sangue, terapia genica, tessuto e altre proteine. Sulla base delle analisi economiche fino ad oggi, non sembrano esserci differenze sostanziali tra le tecnologie di produzione di piccole e grandi molecole in termini di durata dello sviluppo, costi di ricerca e sviluppo, tempi di revisione normativa.

lisi di laboratorio[35]. La produzione di farmaci con metodi di chimica combinatoria tradizionale differisce da quelli utilizzati per produrre farmaci biologici di nuova generazione ed anche le competenze richieste al personale addetto sono maggiori: il cambiamento tecnologico implica un minor numero di personale altamente qualificato e capacità di calcolo molto aumentate. Relativamente un numero ancora limitato di aziende è in grado di usare il potenziale di queste innovazioni e le imprese di prima generazione, Amgen mentre Genentech, dispone di un vantaggio competitivo avendo adattato la tecnologia rDNA alle nuove piattaforme con produzione di macromolecole che offrono un vantaggio competitivo rispetto le piccole molecole prodotte dalle grandi aziende farmaceutiche. È impossibile comprendere la storia evolutiva del business biotech senza considerare il ruolo delle grandi aziende farmaceutiche che hanno dominato l'industria negli anni '40. Le principali società farmaceutiche hanno avuto un ruolo dominante nella R&S e successivamente come partner di giovani aziende biotech DBF. Le loro traiettorie di ricerca si sono sviluppate in tre direzioni. La prima è stata la scelta dei mercati terapeutici (cardiovascolari, tumorali, MAb, antinfiammatori ed altro): la maggior parte delle principali compagnie farmaceutiche ora possiede un portafoglio relativamente diversificato di farmaci terapeutici. Alcuni giustificano questa scelta come una strategia alla ricerca di economie di scopo, utilizzando in modo diversificato le conoscenze specialistiche e le piattaforme multiuso nella ricerca di una specifica area terapeutica che possiede complementarità con altre aree biotech. La seconda direttrice rappresenta il tentativo di colmare il ritardo nell'adozione delle nuove tecnologie di ricerca e sviluppo di farmaci (RDNA, MAb), chimica combinatoria, genomica ed altro). Quasi tutte le principali società farmaceutiche (tra le prime cinque o dieci a livello mondiale) hanno investito in programmi di ricerca e sviluppo combinando tradizionali e nuove tecnologie derivate dalle scienze omiche. La terza direttrice riguarda la fonte dei progetti: la R&S sviluppata all'interno rispetto a quella acquisita all'esterno. Si sta diffondendo un modello di specializzazione del settore che risulta composto da diverse organizzazioni industriali, molte delle quali sono difficilmente comprensibili come unità imprenditoriali autonome e autosufficienti, ma piuttosto vivono in rapporti complessi di collabo-

[35] La piattaforma di genomica e trascrittomica si occupa, tramite l'utilizzo delle ultime tecnologie e strumentazioni disponibili, di analizzare l'intero trascrittoma ed il genoma di microorganismi, piante animali e naturalmente l'uomo. Le funzioni offerte da questa piattaforma comprendono la preparazione di librerie a partire da campioni di DNA e RNA, la genotipizzazione mediante tecnologie basate anche sulla PCR ed il sequenziamento mediante tecnologie di seconda generazione (Next Generation Sequencing). Illumina NextSeq 500. Sequenziatore di seconda generazione dotato di 2 laser (520nm e 650nm) e 2 filtri di emissione per la lettura della sequenza nucleotidica. Consente di generare in tempi molto brevi sequenze paired-end da 150 bp. Ogni run di sequenziamento richiede un massimo di 29 ore e produce un output totale di 120 miliardi di basi, corrispondenti a 1 genoma umano (40X), 6-12 esomi oppure 16 trascrittomi (vedi cento piattaforme tecnologiche di Verona).

razione e partecipazione con altre imprese ed istituzioni che, nel loro insieme, identificano una completa catena del valore sviluppata per un solo prodotto. Il vantaggio competitivo che ne risulta è affidato in misura determinante alle meta-risorse e alle meta-competenze fornite da diversi soggetti che collaborano in gruppo con diversi accordi. Il modello di business costituisce la scelta strategica dell'impresa, a differenza dei contesti tradizionali di attività biotech in cui tra strategia e modello di business si osserva un rapporto funzionale del tipo "Hub and Spoke"[36]. Ciò spiega il contesto farmaceutico caratterizzato dalla presenza di grandi aziende che in genere svolgono una limitata attività di R&S all'interno della loro struttura e demandano alle imprese biotecnologiche DBF le attività di ricerca e sperimentazione in collaborazione con altre istituzioni di ricerca. Un altro modo per capire l'importanza della R&S esterna consiste nell'esaminare la percentuale di candidati allo sviluppo di farmaci realizzati in licenza con collaborazioni esterne verso farmaci realizzati interamente all'interno della GGF. Nel 2002 le dieci maggiori società farmaceutiche (classificate per numero di progetti in sviluppo) hanno concesso in licenza il 47% dei loro farmaci candidati allo sviluppo alle DBF. Studi effettuati non hanno mostrato differenze statisticamente significative nello sviluppo di farmaci attraverso la R&S interna del modello FiPCO o con collaborazioni esterne. Le aziende farmaceutiche avevano esperienza nello sviluppo clinico e nel processo normativo, ma mancavano di esperienza scientifica sulla chimica delle proteine. Poiché queste attività erano considerate troppo "applicate" per la maggior parte dei laboratori universitari, le imprese biotech hanno rappresentato la ideale cintura di connessione fra ricerca di base e applicata ai nuovi farmaci.

8.23 Implicazioni per le future dinamiche del settore biotech

Diverse implicazioni si possono trarre dallo sviluppo del valore nella industria dei biofarmaci. Il primo è la dominanza dei grandi gruppi industriali biotech, in grado di mettere in campo strumenti di ricerca diretta o di collaborazione con le DBF per accelerare i processi d'innovazione necessari per realizzare strategie di business su scala mondiale rimediando ai risultati deludenti della maggior parte delle imprese biofarmaceutiche con bassi livelli di redditività. Questo suggerisce che il modello di business pienamente integrato sia il più efficace fra i modelli considerati, perché oltre alla ricerca è in grado di proteggere

[36] Il modello Hub & Spoke (letteralmente: mozzo e raggi) adattato al sistema sanitario assume che per affrontare la complessità di patologie siano necessarie competenze eccellenti, rare e costose che come raggi vengono concentrate nel mozzo ovvero nei Centri regionali di alta specializzazione detti hub a cui affluiscono gli ammalati con patologie complesse che richiedono apparecchi interventi e terapie costose. Il modello prevede, pertanto, la concentrazione dell'assistenza di maggiore complessità in questi "centri di eccellenza" (hub) e all'invio a questi "hub" dei centri periferici dei malati che superano la soglia della complessità degli interventi effettuabili a livello periferico.

i diritti di proprietà intellettuale e di valorizzarli con abili strategie di business. Esiste un'elevata probabilità che qualsiasi impresa in grado di prospettare un significativo volume di vendite venga acquisita da uno dei principali gruppi farmaceutici/biofarmaceutici. Permangono grandi opportunità per le grandi aziende farmaceutiche nell'adeguarsi al mutevole contesto tecnologico ed imprenditoriale ed appare probabile che molte di loro avranno un ruolo duraturo nel settore biofarmaceutico, per la loro maggiore flessibilità nell'adattare il loro modello di business ai mercati emergenti.

8.23.1 Elementi della innovazione biotech

L'analisi del settore biotech offre diversi spunti di analisi economica. Il primo riguarda la struttura del settore e la coesistenza fra grande e piccola imprese nella generazione del vantaggio competitivo. Nel panorama manifatturiero tradizionale italiano la piccola impresa domina largamente dal punto di vista numerico mentre la grande impresa controlla la maggior quota di fatturato. Quando la grande impresa assume il ruolo di leader[37], è in grado d'imporre le proprie condizioni sulla determinazione dei prezzi ed è in grado d'influenzare ed orientare i provvedimenti legislativi rivolti a regolare il mercato, a concedere licenze di produzione o finanziamenti a favore dell'impresa. Le grandi imprese in settori industriali maturi usufruiscono in genere, di economie di scala che derivano dall'aumento della capacità produttiva rispetto i costi fissi di altri vantaggi tecnico-manageriale e finanziario. La capacità di sopravvivenza della piccola-media impresa è dovuta alla capacità di inserirsi in nicchie di mercato, eludendo le norme e le regole di natura fiscale e contributiva, alle imperfezioni esistenti nel mercato dei fattori produttivi e in particolare al mercato del lavoro. Nel contesto attuale, la diffusione e lo sviluppo delle tecnologie ICT e la crescita della new economy, propongono nuove impegnative sfide che tendono a ridimensionare il ruolo delle piccole imprese (Gambardella-Varaldo, 2000: 340). La industria italiana biotech rispetto a quella degli altri paesi industrializzati, risulta essere caratterizzata dalla presenza di microimprese decisamente superiore alla media europea[38] e il suo modello di specializzazione risulta essere sensibilmente

[37] La Monsanto nel 1994 deteneva brevetti in ognuna delle tre categorie: genomica, rDNA, germoplasma. A partire dal 1996, ha cominciato ad acquisire prima la Agracetus ottenendo dieci brevetti di trasformazione del cotone e della soia, e successivamente la Calgene, l'Holden 's Foundation Seed e la Asgrow Agronomics, proprietarie di brevetti su tutte e tre le tipologie di asset. Nel giro di 4 anni la Monsanto era riuscita a colmare tuti i gap del suo portafoglio brevetti, diventando una delle più importanti imprese agrobiotecnologiche del settore. Allo stesso modo si sono comportate altre grandi imprese agrochimiche come la Novartist e la Du-Pont.

[38] A fine 2017 sono state calcolate 571 imprese di biotecnologie in Italia. Più della metà delle imprese attive (il 57%, corrispondente a 323 imprese), è costituita da realtà che dedicano almeno il 75% degli investimenti intra-muros in ricerca e sviluppo biotech, si tratta delle cosiddette imprese dedicate alla R&S biotech. La grande maggioranza delle imprese biotech italiane (76%) è costituita da aziende di

asimmetrico, in quanto registra una non trascurabile debolezza della struttura industriale per le tecnologie adottate, per la dipendenza dai grandi gruppi e per una forte specializzazione nelle produzioni cosiddette tradizionali. Tuttavia la teoria dei distretti che si contrappone alla teoria dei cluster di Porter ha suggerito la via italiana allo sviluppo industriale tradizionale, che fornisce anche utili indicazioni allo sviluppo biotech. Secondo Becattini (2000), la presenza di un gran numero di piccole imprese in alcune aree specializzate sviluppa la capacità di eseguire con elevata competenza specifiche fasi di un processo produttivo della catena del valore e ciò crea opportunità per redditizi investimenti di capitale nelle industrie sussidiarie. Questa concentrazione è definita distretto di cui Becattini esalta il ruolo della complementarità fra imprese nel completamento della catena del valore ed il ruolo delle relazioni sociali nella collaborazione fra piccole imprese. La cultura basata sulla fiducia facilita i rapporti economico-cooperativi, basso tasso di conflittualità, aggregazioni di imprese che si riconoscono in sistemi comuni di valori, ed identità socio-culturali condivise. L'agglomerazione di imprese, anche attraverso un adeguato reticolo di relazioni, permette di superare le debolezze strategiche, organizzative e strutturali delle piccole dimensioni e crea le condizioni per acquisire al distretto i vantaggi derivanti dalle economie di scala. L'elemento divisione del lavoro si inserisce all'interno di tale meccanismo in quanto accresce il grado di specializzazione nelle varie fasi produttive e i livelli di produttività e di flessibilità. La forte concentrazione stimola, da un lato, una concorrenza di tipo schumpeteriano e, dall'altro, meccanismi di cooperazione lungo la catena di produzione (Brusco, 1992). Le concentrazioni geografiche di imprese facilitano le economie di agglomerazione che producono effetti diffusivi (spillover) sulla trasmissione dei fenomeni innovativi. Le reti informative sono, spesso, il risultato di un processo storico di creazione di una o più attività produttive e di un insieme di relazioni personali fondate sulla collaborazione costruttiva. Le reti diffondono la conoscenza codificata o esplicita, che si esprime attraverso le università, i laboratori di ricerca e sviluppo e circola all'interno della rete globale, mentre le piccole imprese fungono da cinghia di trasmissione con i centri di ricerca con i quali si sviluppano forme di conoscenza tacita (o contestuale), sviluppata in funzione delle peculiari specializzazioni dell'impresa. Questo meccanismo di diffusione della conoscenza scientifica e la conversione in tecnologia di produzione, svolge un ruolo essenziale nella generazione dei vantaggi competitivi. Il concetto di tecnologia di produzione tende a spostarsi dalle problematiche legate alla produttività degli input, alla natura delle relazioni che coinvolgono le reti informative e le interrelazioni tra ambiente della ricerca, la specializzazione regionale dei cluster, la presenza di strutture di

micro o piccola dimensione. Negli ultimi anni emerge una tendenziale riduzione della quota di micro imprese sul totale, contrazione probabilmente collegata sia al consolidamento del settore che al perdurare della congiuntura economica negativa.

supporto tipo parchi, incubatori, consorzi. Nel contesto della economia distrettuale anche i costi di transazione si riducono dato che i comportamenti dei soggetti che operano nel distretto sono legati da un sistema di valori comuni, che riducono i giochi opportunistici. La piccola dimensione nel settore biotech ad elevato grado d'innovazione basata prevalentemente sulla componente immateriale della conoscenza e delle collaborazioni non necessariamente rappresenta uno svantaggio: un team di persone capaci, ben preparate con il vantaggio della maggiore flessibilità organizzativa, della minore conflittualità del personale ed interventi finanziari forniti dal settore pubblico, dai business angel, da varie forme di crowdfunding possono avviare attività d'impresa in un contesto di piccole realtà imprenditoriali locali con soggetti di buona preparazione scientifica collegati ad istituzioni accademiche. Queste imprese possono gestire agevolmente attività orientate alla ricerca, creando opportunità occupazionali di qualità per giovani laureati nelle discipline biotecnologiche. Con collaborazioni di vario tipo possono gestire interessanti processi d'innovazione con diverse modalità con ricadute sui tempi, costi di ricerca partner, costi di funzionamento, costi di transazione che si riportano di seguito:

- sviluppo interno: tempo, costi, rischi, libertà, benefici;
- acquisizione fra imprese: costi elevati e difficoltà d'integrazione, rapidità;
- accordi e J. V.: sharing cost e riduzione rischi, difficoltà di integrazione;
- contratti esterni di R&S: difficoltà di integrazione, tempi, appropriazione;
- licenze: rapidità, vincoli;
- private label: rapidità, soluzione temporanea.

Lo sviluppo interno dell'innovazione vs l'esterno avviene quando l'impresa necessita di maggior libertà decisionale con il controllo delle risorse "core" del proprio business, che maggiormente contribuiscono alla creazione del valore e del vantaggio competitivo; controllo nel senso di proprietà: limitare l'accesso dei competitor alle stesse risorse (imitazione, utilizzo di stesse risorse a stesso prezzo). Consente di sfruttare economie di scopo, ovvero può disporre già di conoscenze, anche se parziali, necessarie allo sviluppo dell'innovazione.

Lo sviluppo di relazioni esterne è preferito quando l'impresa è orientata:

- alla riduzione del rischio proprio o alla condivisione con altri partner;
- alla rapidità nello sviluppo delle risorse proprie sfruttando le complementarità con altri partner; allo sfruttamento delle economie di scala/scopo;
- raggiungimento di obiettivi di innovazione e competizione in tempi brevi (ridurre il time-to-market);
- aumentare la flessibilità dei costi (passando da costi fissi di struttura a costi variabili per outsourcing);
- acquisire maggior controllo di mercato nella determinazione dei prezzi;
- ottimizzazione dell'uso delle risorse, esternalizzando le attività marginali e focalizzando il core.

Le modalità di realizzazione dello sviluppo esterno avvengono con varie forme di partecipazione fra le quali:

- acquisizione: un'impresa acquisisce un'altra impresa per impossessarsi delle risorse di capitale, lavoro, brevetti, esperienze, reputazione, immagine. Un'impresa assume esperti in una disciplina o acquisisce una piccola impresa per acquisirne rapidamente il know-how (risorsa complementare);
- Merger & Acquisition (M&A): operazione mediante la quale un'impresa si fonde o acquisisce il controllo di un'altra che possiede una risorsa di interesse. Dalla fusione nasce una nuova impresa;
- Joint Venture: associazione temporanea d'impresa per sviluppare un progetto;
- Licensing: un'impresa acquisisce il brevetto o la licenza per lo sfruttamento di una risorsa (tecnologia, marchio) pagando un canone per la durata d'uso;
- Minority Equity: operazione simile alla M&A Un'impresa acquisisce una quota di minoranza di un'altra impresa acquistando una parte delle azioni; Il controllo di gestione rimane alla impresa con maggior equity;
- Partnership: le imprese definiscono un piano di azioni congiunto basato sullo sfruttamento di risorse proprie per il raggiungimento di obiettivi condivisi;
- Consorzio: simile alla partnership, con più di due imprese;
- Network dinamico: Insieme di imprese che tendono a collaborare frequentemente tra loro, senza accordi formali per la condivisione delle loro risorse;
- Outsourcing: acquisto di capacità produttiva trasferendo ad altre imprese alcune attività di subfornitura, progettazione senza scambio di know-how;
- Buy: Acquisto delle risorse incorporate in beni/servizi tramite transazioni di mercato.

Dall'analisi del portafoglio di R&S di 77 aziende a capitale italiano, emerge come la conoscenza generata dalla ricerca del biotech italiano si è tradotta in 249 progetti, 190 dei quali in fase di sviluppo preclinico (53%) o clinico (33%). Benché l'uso di metodiche biotecnologiche sia fondamentale anche per la messa a punto di nuovi principi attivi di sintesi chimica, più del 40% dei progetti della pipeline attiene alla R&S di farmaci biologici, quali anticorpi monoclonali, proteine ricombinanti, vaccini, prodotti per Terapie Avanzate, destinati alla cura di malattie che non hanno ancora oggi risposte terapeutiche adeguate o a patologie di crescente rilievo clinico ed epidemiologico, anche in relazione al generale invecchiamento della popolazione.

Glossario

A analisi di scenario, approcci MB: tech push, demand pull; aspetti peculiari del MB: ripetitività, scalabilità, profittabilità; attività in proprio e in outsourcing.

B business model, blocchi del BMC di Osterwalder.

C catena del valore, clienti, clienti e alleanze, customer, canali di mercato, casi di studio: eicosanoidi; ciclo di vita, epatite C, coronavirus, criteri di scelta del MB.

D dimostrazione di fattibilità, dimensioni del business.

E elementi chiave: canali, risorse, partner, attività; esame congiunto tecnologia-mercati.

F farmaci, fonti finanziamento, flussi ricavi, fasi della pipeline farmaco.

G grado di evoluzione prodotto nella filiera.

H HTS, Hub & Spoke.

I innovazioni combinate su piattaforme.

J joint research organization.

K KET.

L lavoro specialistico.

M modelli di business, oggetto dei MB, tipologie mb, modello lineare e non lineare, MB Osterwalder, MB Abell, Multinazionali

N nanobiotech, network.

O open innovation approach, Osterwalder.

P PESTEL, proposta di valore, piattaforme per nuovi farmaci; previsioni per lo sviluppo del business.

Q quadro dei blocchi del MB Osterwalder.

R rete, rischio.

S scenari descrittivi, strategie di business per start up, per GGF; Sofosbuvir, struttura costi, sviluppo opportunità di business con tecnologie abilitanti, spillover conoscenza.

T tipologia MB: verticali, orizzontali, tipi di piattaforme.

U Università, imprese start up modelli di business

V Virus

Appendice 1. Pattern di innovazione

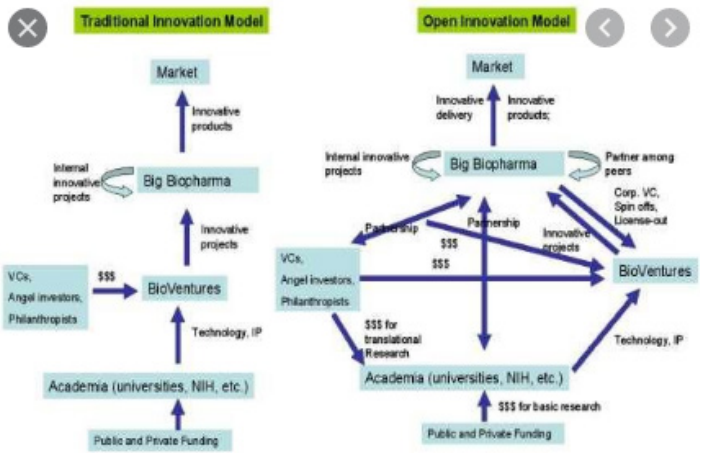


Grafico 8.1. Le tecnologie emergenti rientrano in cinque grandi tendenze dell'innovazione tecnologica: Sensoristica e mobilità, augmented human, computazione e comunicazione post-classica, ecosistemi digitali, analisi e intelligenza artificiale avanzate.

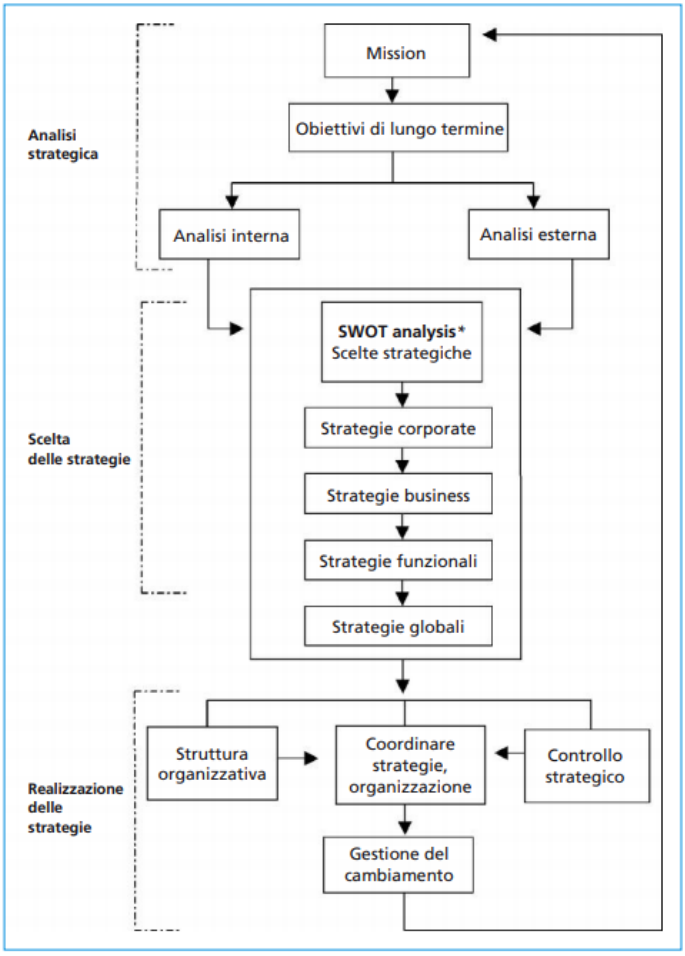


Figura 8.21. Fasi della gestione strategica

Strategie	Modelli/concetti
Strategie corporate	Transaction costs Portfolio management – Matrice Boston Consulting Group – Matrice McKinsey General Electric – Matrice Hamel-Prahalad – Matrice Hofer-Schendel PIMS
Strategie business	Paradigma SCP (structure-conduct-performance) – Modello delle 5 forze – Gruppi strategici Ciclo di vita del settore

Figura 8.22. Elementi costituenti delle strategie

Tabella 8.18. Organizzazione dei blocchi del BMC proposto da Osterwalder e Pigneur (2010)

Key partners Who are out key partners? Who are out key suppliers? Which key resources are we acquiring from our partners? Which key activities do partners perform?	**Key activities** What key activities do our value propositions require? Our distribution channels? Customer relationships? Revenue streams?	**Value propositions** What value do we deliver to the customer? Which one of our customers' problems are we heling to solve? What bundles of products and services are we offering to each segment? Which customer needs are we satisfying? What is the minimum viable product?	**Customer relationships** How do we get, keep and grow customers? Which customer relationships have we established? How are they integrated with the rest of our business model? How costly are they?	**Customer Segments** For whom are we creating value? Who are our most important customers? What are the customer archetypes?
	Key resources What key resources do our value propositions require? Our distribution channels? Customer relationships? Revenue streams?		**Channels** Through which channels do our customer segments want to be reached? How do other companies reach them now? Which ones work best? Which ones are most cost-efficient? How are we integrating them with customer routines?	
Cost structure What are the most important costs inherent to our business model? Which key resources are most expensive? Which activities are most expensive?			**Revenue steams** For what value are our customers really willing to pay? For what do they currently pay? What is the revenue model? What are the pricing tactics?	

Domande

1) Quali sono i fondamenti economici del modello di business (MB).
2) Qual è l'utilità del MB.
3) A quale livello dell'organizzazione entra il MB.
4) Quali sono i criteri di classificazione dei MB.
5) Come possono elaborare con successo MD le DBF e quali probabilità di successo hanno con i GGF.
6) Descrivere la struttura del MB di Osterwalder.
7) Descrivere la struttura del MB di Abell.
8) Quali sono i MB delle imprese in Italia.
9) Elaborare il modello di business considerando i seguenti concetti: ecosistema biotech, catena del valore, modello lineare e non lineare, classificazione delle imprese biotech.
10) Qual è la differenza fra modello di business e business plan e quale utilità pratica possiedono.
11) Discutere il caso del Sofosbuvir per l'Epatite C del gruppo GILEAD.
12) Provare ad elaborare un MB per il Coronavirus.

Bibliografia

Amit R., Zott C. (2001), Strategic Management Journal, 22:493-520

Arora A., Fosfuri A., Gambardella A., 2001, Markets for Technology: The Economics of Innovation and Corporate Strategy, MIT Press, Cambridge (MA)

Baglieri, 2005, Organizzare e gestire progetti. Competenze per il project management, Etas; 2° edizione

Baglieri D. 2004, L'impresa biotech tra scienza e mercato. Risorse critiche per lo start-up e fattori di sviluppo, Giappichelli, Torino;

Becattini (2000) G.,(2002), "Sforzi, a cura di, Lezioni sullo sviluppo locale", Torino, Rosenberg & Sellier,

Brusco S., (1989) A policy for industrial districts Edward Goodman, Julia Bamford (Eds.), Small Firms and Industrial Districts in Italy, Routledge, London, pp. 259-269

Chesbrough H., Prencipe, (2008), A., Networks of innovation and modularity: a dynamic perspective Int. J. Technology Management, Vol. 42, No. 4, 414-425.

Chesbrough, 2007, Business model innovation: it's not just about technology anymore", Strategy & Leadership" 24

Chiesa V. (2003), La bioindustria. Strategie competitive e organizzazione industriale nel settore delle biotecnologie farmaceutiche , Etas, Milano;

Cinquini L., Di Minin A., Varaldo, R., 2011 "Nuovi modelli di business e creazione di valore", Springer, Verlag Italia.

Cockburn I., Henderson R. (2001), Scale and scope in drug development: unpacking the advantages of size in pharmaceutical research, Journal of Health Economics, 20-6: 1033-1057

De Felice (1995), "The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D", Trends in Food Science & Technology, 6, pp. 59-61

Ernst & Young (2001), Convergence, The Biotechnology Industry Report

Galambos e Sturchio (1996), The Pharmaceutical Industry in the Twentieth Century: A Reappraisal of the Sources of Innovation, History and Technology 13, pp 83-100

Henderson R., I. Cockburn, (2001) Scale and Scope in Drug Development: Unpacking the Advantages of Size in Pharmaceutical Research Journal of Health Economics 20(6):1033-57

Lerner, J., Merges R.P., (1998), The control of technology alliances: an empirical analysis of the biotechnology industry", The Journal of Industrial Economics, 46, pp. 125-156

Muffato M., Giardina G.A.M., 2003, "Innovazioni nei processi di ricerca in campo farmaceutico", Economia&Management, n .6, pp. 107-121;

Malerba, F., Orsenigo,L., (2002) Innovation and Market Structure in the Dynamics of the Pharmaceutical Industry and Biotechnology: Towards a History-Friendly Model. Industrial and Corporate Change 11(4):667-703.

Nelson e Winter, 1982, An evolutionary theory of economic change, The Belknapp Press of Harvard University Press

Onetti A., Zucchella, A.,(2008), " Imprenditorialità, internazionalizzazione e innovazione: i business model delle imprese biotech", Carocci edt.

Osterwalder A., Y. Pigneur (2009). Creare modelli di business. Milano: Edizioni LSWR, 2019

Osterwalder A, Y. Pigneur, G. Bernarda, A. Smith (2014). Value Proposition Design. Come creare prodotti e servizi che i clienti desiderano. Edizioni LSWR.

Pisano G. (2006), Profiting from innovation and the intellectual property revolution, Research Policy, 35, 8:1122-1130

Shafer S. M., Smith H. J., Linder J. C. (2005), The Power of Business Models, Business Horizons 48(3): 199-207

Teece, D.J., Pisano, G. and Shuen, A. (1997) Dynamic Capabilities and Strategic Management. Strategic Management Journal, 18, 509-533

Zucker L.G., Darby,M.R.,1997, Present at the biotechnological revolution: trasformation of technological identiy for a large incumbent pharmaceutical firm", Research Policy, n. 26, pp. 429-446

Capitolo IX
Progresso biotech ed economie di scala

Sommario. Il capitolo IX è dedicato alla illustrazione del progresso scientifico e tecnologico che ha consentito di realizzare consistenti vantaggi economici con riduzione dei tempi di sperimentazione, dei costi e del rischio nella ricerca di innovazioni. L'uso di processi sperimentali automatizzati (HTS), replicati su larga scala, la diffusione della bioinformatica con accesso a banche dati, l'analisi di grandi quantità di dati dell'ordine di svariati petaflop [1] usati nel deep learning, la combinazione nelle tecnologie abilitanti nelle piattaforme che integrano genomica, proteomica, chimica combinatoria, bioinformatica hanno consentito di ottimizzare la ricerca random condotta su trilioni di possibili combinazioni, con algoritmi di IA. Il mix fra sperimentazione in vivo, in vitro, in silico ha fatto compiere un ulteriore salto di qualità nella sperimentazione e sviluppo di modelli di simulazione usando librerie genetiche in sostituzione di organismi biologici assai più costosi da manipolare e tempi più lunghi di sperimentazione. Progressi sono stati ottenuti anche grazie a nuovi strumenti ottici di recente realizzazione che consentono osservazioni su scala nanometrica. I vantaggi economici ed organizzativi si evincono dal risparmio di tempo e risorse nella sperimentazione su larga scala con processi di automazione e robotizzazione. I settori agricolo e medico-veterinario farmaceutico hanno realizzato i vantaggi più consistenti dall'approfondimento delle conoscenze sui meccanismi delle scienze omiche, la messa a punto di tecnologie d'intervento, la sperimentazione su larga scala, il trattamento dati.

9.1 Introduzione

La industria biotech ha subito profondi cambiamenti a partire dagli anni 70 con: sviluppo di biotecnologie derivate dal DNA e dalle scienze omiche e combinazioni di tecnologie, sviluppi organizzativi nelle collaborazioni in rete fra imprese, elaborazione di strategie di business per clienti e mercati allargati. Negli anni '70 la struttura industriale biotech era rappresentata da poche pionieristiche imprese di grandi dimensioni pienamente integrate che operavano prevalentemente nel settore chimico-farmaceutico. Si citano fra le più note Hoechst, Bayer, Ciba, Sandoz, Genentech, Amgen, Biogen, Chiron, Cetus. Il loro modello organizzativo era prevalentemente del tipo integrazione verticale completa (FIPCO) con la direzione affidata al gruppo dirigente della GGB e GGF in grado di controllare gerarchicamente i diversi stadi della catena del valore. Questo modello era ugualmente diffuso in paesi a diversa tradizione industriale: Germania, Svizzera, Regno Unito e Stati Uniti. Nel secondo periodo della storia biotech, a

[1] Un computer da un petaflop al secondo può effettuare 1 x 10^{15} operazioni in virgola mobile al secondo, quindi 1 petaflop è pari a un milione di miliardi di istruzioni/calcoli al secondo.

partire dalla seconda metà degli anni '80, si afferma un modello organizzativo dotato di maggiore flessibilità organizzativa con sviluppo fra piccole e grandi imprese biotech di reti di collaborazione formali ed informali meno vincolate gerarchicamente del tipo partnership, alleanze strategiche, società miste, in grado di assicurare una maggior autonomia decisionale fra partner. Queste collaborazioni facilitano la condivisione delle conoscenze, dei rischi e delle risorse anche in chiave collaborativa con altre imprese (di varia grandezza) e con soggetti terzi finanziatori in modelli di sviluppo alternativi a quello gerarchico manageriale. Modelli di tipo transazionale ammettono una maggiore autonomia delle imprese biotech orientate a finalizzare la R&S al business. Le attività di R&S vengono sviluppate su piattaforme, a crescente complessità tecnologica per affrontare i complessi problemi che pongono le terapie geniche e cellulari, l'ingegneria tissutale, la trascrizione antisenso, la creazione di vaccini per epidemie locali e pandemie in crescente diffusioni[2]. Le imprese più importanti per il ruolo sociale che svolgono appartengono al settore red (biomedicale e farmaceutico), tendono a specializzarsi nella messa a punto di nuove terapie antitumorali, disordini neuronali, angiogenesi, terapie antinfiammatorie e reumatiche, malattie infettive e geniche. A livello organizzativo emerge un modello di network appropriato alla necessità di integrare il progresso tecnologico "science based" nella prestazione di servizi servizi (formazione, assistenza terapeutica, consulenze mediche, cliniche, farmacologiche manageriale, consulenze finanziarie e di marketing management, fornite da diverse industrie. Il contenuto innovativo dei prodotti realizzati garantisce il vantaggio competitivo alle imprese e conferma la efficacia dell'approccio che sviluppa collaborazioni fra soggetti diversificati: università, centri enti e consorzi di ricerca, altre strutture dedicate, che collaborano fra loro con accordi di partnership, alleanze strategiche fra imprese private e strutture pubbliche (Orsenigo, 1989).

Lo sviluppo biotech si globalizza e si evolve in sofisticate tecnologie di frontiera (CRISP, mRNA, anticorpi monoclonali) che richiedono rilevanti investimenti finanziari affrontati dai grandi gruppi che condividono con le DBF[3] le co-

[2] Trascrizione antisenso naturale o oligonucleotide antisenso è un RNA a singolo filamento che è complementare a un RNA messaggero di codifica di proteine (mRNA) con cui si ibridizza e ne blocca la sua traduzione in proteine. Gli asRNA (che sono naturalmente presenti) sono stati trovati sia nei procarioti che negli eucarioti.

[3] Le DBF sono imprese prevalentemente dedicate alla R&S di applicazione biotech da cui deriva la totalità del volume d'affari. Sono in genere rappresentate da start-up aventi l'obiettivo di sviluppare gli output degli istituti di ricerca pubblica i quali a loro volta si concentrano generalmente sulle fasi a monte dell'attività di R&S e sviluppano la conoscenza intesa come formata da un insieme di informazioni, tacite o esplicite (KBV) sviluppato per fini utilitaristici dagli individui appartenenti ad una specifica organizzazione, in un determinato contesto produttivo. La KBV s'innesta con lo studio delle capacità dinamiche, che sviluppate negli studi di management dell'impresa spiegano l'importanza della conoscenza nel rinnovamento delle capacità operative che fornite dalla KBV consentono alle imprese di sopravvivere alla concorrenza con la innovazione (Teece, 1997).

noscenze per sviluppare organizzazioni efficienti, garantendo i mezzi necessari per la ricerca di base, lo sviluppo tecnologico e industriale, la commercializzazione e la realizzazione di utili. In USA la diffusione del modello di collaborazione in network è stata favorita dal Bay Dole Act che riconosce anche a livello istituzionale la necessità da parte della università di valorizzare i prodotti della ricerca dei loro ricercatori favorendo lo sviluppo di start up, spin off e collaborazioni incrociate con imprese insediate nel cluster che esse stesse hanno contribuito a sviluppare. A differenza delle imprese di 1ª generazione nate nel periodo precedente, le imprese biotech dell'era genomica e post-genomica usano le tecniche dell'rDNA per la produzione di grandi molecole più complesse da manipolare ma potenzialmente capaci di produrre farmaci più efficaci. Il numero crescente di scoperte e la necessità di finanziamento spingono verso la specializzazione dei tre principali stadi della catena biotech: R&S, produzione e commercializzazione. Nel settore biotech si osserva più che in altri settori industriali viene sviluppata la divisione del lavoro con assegnazione delle competenze sulla R&S alle imprese DBF mentre alle grandi imprese vengono assegnati i ruoli di coordinamento delle fasi di filiera e di controllo delle attività produttive secondo il modello di organizzazione gerarchica.

Le funzioni di R&S, la messa a punto delle tecnologie, l'avvio del processo industriale viene svolto da imprese DBF dedicate allo sviluppo di tecnologie specializzate nella ricerca e sviluppo tecnologico. Le grandi imprese (GGF-GGB) che detengono risorse complementari si occupano delle fasi di approvazione del prodotto, sviluppo industriale, procedure brevettuali e strategie di business. Si sperimentano altre modalità relazionali che escludono l'acquisizione del controllo dell'impresa DBF da parte del GGB-GGF mentre si fanno più frequenti le collaborazioni dettate dalle esigenze di produrre in modo autonomo ma collaborativo tramite la condivisione di risorse complementari (Powell et al., 1996). Le DBF hanno diversificato le loro strategie: nuove imprese destinate a segmenti di applicazioni al di fuori del settore red, si sono inserite in piccole nicchie di mercato, specializzandosi nella commercializzazione autonoma di propri prodotti e servizi[4].

Il terzo stadio di sviluppo biotech inizia con il progetto Genoma umano (1990-2003) il cui obiettivo è di chiarire i meccanismi genetici che regolano il funzionamento dell'organismo umano e quindi compiere un balzo nelle cono-

[4] AtheroGenics, Inc. "We plan to collaborate with large pharmaceutical companies to commercialize product candidates that are for patient or physician populations in broad markets. We believe that collaborating with large companies that have significant marketing and sales capabilities provides for optimal penetration into broad markets, particularly those areas that are highly competitive. In contrast, we plan to develop a sales force to commercialize the products targeted at appropriate patient and physician populations in narrow markets. By using our own sale and marketing organization, we believe we can retain a higher percentage of the profits generated from the sale of our products".

scenze sulla epigenetica, sul controllo delle malattie, dei processi di invecchiamento, di riparazione degli organi e tessuti ed altro. Sebbene questi obiettivi siano ancora lontani dall'essere raggiunti, il progetto ha segnato un definitivo passaggio verso uno stadio più maturo delle biotecnologie. Elementi salienti del mutamento tecnologico ed organizzativo sono la combinazione fra le biotecnologie derivate dalle scienze omiche, la bioinformatica, i metodi inferenziali su larga scala (HTS) la chimica combinatoria ed altri saperi complementari. Il progresso ottenuto consiste nella accelerazione dei metodi inferenziali di ricerca attraverso le tecnologie HTS in grado di abbreviare i tempi di ricerca di nuove molecole, la sperimentazione in parallelo e lo screening automatico di grandi campioni e la gestione dati di un vasto numero di reperti che hanno imposto un radicale mutamento organizzativo dell'industria biotech. Emergono GGB fra cui si menzionano la Applied Biosystem ed Affimetrix focalizzati sulla messa a punto di piattaforme per l'uso della genomica applicata alla scoperta di nuovi farmaci mentre la Celera Genomics, fondata nel 1998 da Craig Venter, si focalizza sulla biologia sintetica. Si allarga lo spettro della ricerca con la diffusione delle piattaforme specializzate nello sviluppo di grandi data base genomici proprietari (Incyte, Human Genome Science), la Millenium si specializza nell'uso di data base genomici proprietari per sviluppare strumenti di indagine e scoprire nuovi target per farmaci (Pisano, 2006). Si vengono ad evidenziare almeno quattro traiettorie di sviluppo: i) nuove terapie per: malattie cardiovascolari, trattamenti antinfiammatori, antivirali, nutraceutica, cellule staminali, terapie geniche, biopsie liquide per rilevare il DNA tumorale circolante (ctDNA) con un semplice prelievo del sangue[5]. Queste terapie consentono di diversificare il portfolio di prodotti terapeutici per sfruttare il potenziale sviluppo di mercato offerto dalle economie di scopo. La seconda traiettoria è costituita dallo sviluppo di nuovi farmaci ottenuti con le applicazioni dell'rDNA. Questa traiettoria offre risultati molto incoraggianti a partire dalla prima fase dello sviluppo biotech ma sembra rallentare nel corso degli ultimi anni a causa degli investimenti esorbitanti e dei rischi di fallimento lungo la catena. La terza traiettoria è rappresentata dalle applicazioni della chimica verde in grado di aprire prospettive positive per la soluzione di alcuni grandi problemi che in prospettiva assilleranno la popolazione mondiale: i) aumento di produttività delle colture e tecnologie facilitanti per far fronte ad una domanda di cibo in rapida ascesa; contrastare i cambiamenti climatici con colture resistenti a stress idrici, attacchi di parassiti vegetali ed insetti; sviluppo di fonti energetiche rinnovabili e potenziamento della efficienza fotosintetica; modelli di economia circolare per riciclare la enor-

[5] Le informazioni guadagnate grazie all'analisi del ctDNA hanno permesso l'arrivo sul mercato del primo farmaco oncologico negli Stati Uniti per il trattamento dei tumori identificati da biomarker e non dalla loro localizzazione. All'approvazione di questo farmaco si associa l'approvazione del relativo companion diagnostic specifico per questa indicazione

me massa di rifiuti plastici e sostituzione delle plastiche derivate dal petrolio con bioplastiche ottenute da scarti, diminuzione dell'impronta ecologica e miglioramento del bilancio energetico[6]. Un'altra traiettoria è rappresentata dalla diffusione di alleanze strategiche fra Imprese localizzate in varie parti del mondo per sviluppare i vantaggi competitivi delle diverse competenze. Si hanno crescenti evidenze di spostamento della fase di R&S dei progetti di ricerca da GGF-GGB ben posizionati sul mercato alle DBF dedicate alla ricerca distribuite in aree geografiche anche distanti. Questa strategia è anche seguita in Italia con la creazione di nuovi centri di R&S e cluster dove si insediano imprese che sono emanazioni di multinazionali. Si può illustrare la evoluzione dei processi integrativi prendendo come esempio la filiera farmaco che tipicamente evidenzia lo sviluppo di un prodotto per stadi e fasi che si succedono e che richiedono l'intervento di diverse imprese. Con risorse finanziarie limitate, la stragrande maggioranza delle aziende biotecnologiche inizia la propria vita come RIPCO, società farmaceutiche ad alta intensità di ricerca (o reddito da royalty). Sono presenti nelle fasi precedenti della catena del valore, si occupano di ricerca e sviluppo preclinico. Il modello RIPCO copre le società basate su piattaforme e strumenti che cercano di commercializzare target, servizi e tecnologie di droga che possono essere venduti o concessi in licenza ad altre società. Ad un certo punto del processo di sviluppo del prodotto, un RIPCO si inserirà nella catena del valore contraendo uno o più partner dell'alleanza che hanno le risorse e / o le capacità per spostare ulteriormente il progetto di sviluppo del prodotto lungo la catena del valore. Le RIPCO potrebbero non necessariamente realizzare guadagni nel momento in cui si inseriscono nella catena del valore, poiché le entrate potrebbero dipendere dai risultati conseguiti dal partner dell'alleanza man mano che il processo di ricerca si sviluppa. Nel modello FIDDO (Organizzazione di scoperta e sviluppo di farmaci completamente integrata), le società di piattaforme estendono le loro capacità esistenti al fine di portare avanti un'innovazione lungo il processo di sviluppo del prodotto. L'aspettativa è quella di stipulare un'alleanza o un accordo di licenza a condizioni più favorevoli di quelle ottenibili con il modello RIPCO. Col modello NRDO (No Research, Development Only), una impresa (società o gruppo conglomerato) ottiene in licenza un prodotto di terzi già in fase di test preclinici o clinici. Con il modello FIPCO/FIBCO (società completamente integrata farmaceutica / biofarmaceutica), l'obiettivo è costruire e integrare completamente la maggior parte della catena di scoperta e sviluppo di farmaci. Data la grande quantità di capitale richiesta,

[6] Il modello di sviluppo della bioeconomia italiana è basato sulla specializzazione per aree territoriali secondo una logica di rigenerazione del territorio. A supporto di questo modello è stata creata una rete di cluster tecnologici nazionali che vede attive tre realtà: SPRING – Cluster della Chimica verde; CL.AN. – Cluster tecnologico Agrifood Nazionale; Blue Italian Growth – Cluster dell'Economia del Mare.

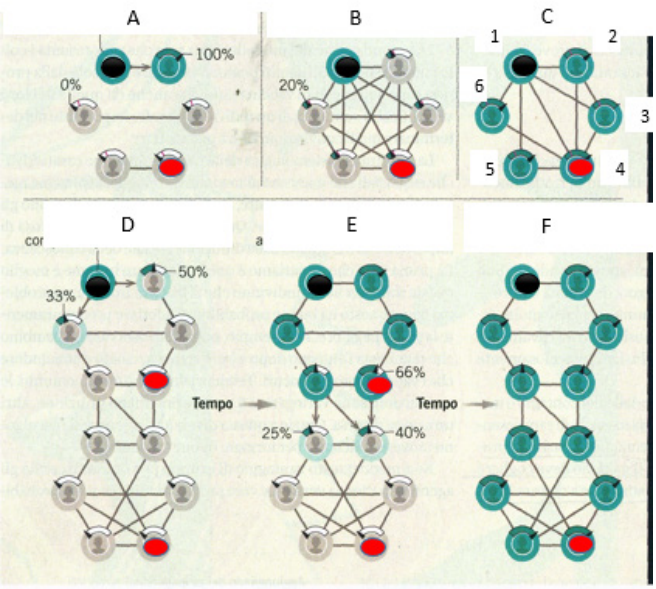
poche aziende biotecnologiche possono sviluppare questo modello. Modelli più recenti sono il modello di business FIPNET (rete completamente integrata farmaceutica) o VIPCO (organizzazione della società farmaceutica praticamente integrata), caratterizzati da esternalizzazione di servizi in qualsiasi punto della catena del valore, catturando risorse per il proprio progetto di sviluppo da attività complementari esterne. Ciò consente a un'azienda di mantenere il controllo del processo di sviluppo del prodotto e di rinviare il punto in cui si inserisce nella catena del valore. Talvolta vengono utilizzati modelli di business ibridi, in particolare attraverso società basate su piattaforme o strumenti che beneficiano di entrate stabili derivanti da licenze o vendite, il che consente di attrarre investitori o utilizzare il proprio flusso di reddito per sviluppare prodotti (Segers, 2017). Gli studi sulla struttura della industria biotech evidenziano una significativa eterogeneità delle dimensioni delle imprese, dei loro orientamenti strategici, organizzazione e capacità innovative (Nosella et al., 2005). Non tutte le imprese biotech perseguono l'obiettivo della quotazione in borsa; diversi fattori interagiscono nella scelta: età del gruppo, evoluzione tecnologica e disponibilità di prodotti in fase avanzata di elaborazione, accettazione di governance esterna, rischiosità della IPO. Ci sono periodi in cui la finestra di entrata nel mercato azionario è aperta e periodi in cui è molto difficile effettuare una IPO. Poiché meno del 30% delle aziende biotecnologiche sono quotate in borsa negli Stati Uniti e meno del 7% in Europa, le imprese biotech, tendono ad adottare diversi modelli di sviluppo con implicazioni per la scelta delle modalità di organizzazione della ricerca, delle strategie produttive, della scelta dei partner, delle strategie di vendita dei propri prodotti. Nel caso del settore farmaceutico, l'evoluzione è stata influenzata dalla capacità nel gestire la pipeline farmaco, con disponibilità di competenze nelle attività di R&S, negli studi clinici su larga scala, nelle pratiche per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione dei farmaci, le capacità di gestione delle strategie di business in funzione dei vantaggi competitivi che hanno reso più ardua la entrata nel settore di nuove imprese (Henderson et al., 1999). La caratteristica "science based" del progresso biotech ha determinato la crescita d'importanza delle risorse immateriali sulle risorse fisiche e delle risorse esterne in networking, favorendo l'affermazione delle piccole imprese DBF start up collegate ai centri di ricerca universitari ed ai GGF. In particolare sono quattro i determinanti dello sviluppo delle PMI biotech: a) localizzazione presso le fonti della conoscenza scientifica dei centri scientifici di eccellenza; b) competenze dei fondatori della start up, del loro background scientifico, consuetudine alla sperimentazione, capacità di cogliere il potenziale commerciale della innovazione e convertirlo in attività d'impresa; c) inclinazione a formare alleanze fra partner per acquisire e coordinare risorse utili allo sviluppo dell'impresa; d) adottare modelli organizzativi orientati al business con la collaborazione di GGF, finanziati dal venture capital, coinvol-

gendo le istituzioni pubbliche sotto forma di finanziamenti a sostegno dello sviluppo[7]. Con Schumpeter (1942)[8] si può interpretare questa fase della evoluzione biotech come la distruzione creativa di un sistema produttivo divenuto obsoleto a seguito di innovazioni più performanti, che obbligano a ripensare al modello di organizzazione dell'impresa. Le imprese già affermate in questo contesto industriale hanno investito in innovazione, intensificando le alleanze fra PMI-DBF-start up e le istituzioni dedicate alla ricerca da una parte e le imprese a valle tramite joint venture o contratti a lungo termine per ottenere gli strumenti necessari per sviluppare la sperimentazione (Arora e Gambardella, 1990). Un esempio sono i test di analisi di prodotti, strumenti ed apparecchiature per lo sviluppo delle tecnologie HTS e NGS abbinate a strategie economico-manageriali per implementare le attività di commercializzazione dei prodotti innovati. Lo sviluppo della industria biotecnologica è stato segnato dalle collaborazioni in rete con alleanze inter-organizzative per lo scambio di beni complementari tra i diversi attori coinvolti: gruppi accademici, grandi aziende, PMI supportate da strutture tipo parchi ed incubatori e corporate joint-venture capital. In questo intreccio di imprese le PMI funzionano da nodi o hub di reti che smistano flussi di conoscenze ed informazioni fra comunità di scienziati per realizzare beni e servizi commercializzati dalle aziende partner.

L'interazione fra imprese che usano diversi tipi di risorse materiali e immateriali e capacità complementari conduce alla formazione dei SIN (System Interactive Network) che funzionano in modo analogo ai modelli di rete riportati nella Fig. 9.1. Ogni impresa rappresenta un nodo ed è collegata ad altre imprese da legami di varia natura (forniture di mezzi e servizi, trasporti, tecnologie sperimentali, strumenti e altro): il nodo colorato in nero (start) è il nodo di partenza, il nodo in rosso è il nodo finale (end) della rete, fra i due nodi sono interposti altri nodi che collegati fra loro (link) individuano dei percorsi (path). L'insieme dei nodi costituisce la rete la cui crescita consente di sviluppare strategie a crescente complessità per attuare una strategia di business. I nodi possono essere disposti a livello verticale della catena del valore o a livello orizzontale a seconda che l'obiettivo sia d'implementare il coordinamento fra gli stadi della catena o di allargare il numero di soggetti portatori di informazioni complementari per l'innovazione.

[7] Il modello d'impresa biotech è basato su: ricerca scientifica, condivisione di dati ed informazioni, sperimentazione continua, adattamento tecnologico, modelli organizzativi basati su integrazioni verticali e orizzontali, partnership, confini liquidi dell'impresa per le interazioni in rete funzionali alla condivisione del know-how, forte dipendenza dal capitale intellettuale e finanziario, strategie di sviluppo basate sulla innovazione per acquisire un maggior vantaggio competitivo, collaborazioni sviluppate con vari partner, difesa dei diritti di proprietà delle innovazioni e modelli di business estesi sul territorio.

[8] Nel testo "Cicli economici" del 1939 e nel successivo "Capitalismo, socialismo e democrazia" del 1942, Schumpeter sostiene il concetto di "distruzione creativa", esplicitamente derivato dal pensiero marxista (analizzato ampiamente nella prima parte del libro) per descrivere il processo distruttivo di trasformazione che accompagna le innovazioni.



Misura della efficacia di trasmissione della informazione lungo i percorsi del network a 6 nodi di cui: nodo1 = start, nodo4 = end.

Tragitto 1: 1-2-3-4
Legame 1-2: trasmiss. = 80%
Legame 2-3: trasmiss. = 70%
Legame 3-4: trasmiss. = 65%
Trasm. % tragitto = 36%

Tragitto 2: 1-6-5-4
Legame 1-6: trasmiss. = 75%
Legame 6-5: trasmiss. = 60%
Legame 5-4: trasmiss. = 50%
Trasm % tragitto = 22%

Risultato: l'efficacia della trasmissione lungo il tragitto 2 non è sufficiente ad attivare il sistema perché inferiore al limite soglia del 30%.

Figura 9.1. Interazione fra imprese ed efficacia di trasmissione delle informazioni secondo la path analysis

I legami rappresentano la trasmissione di informazione da un nodo a quello contiguo che può realizzarsi a diversi livelli di intensità o efficienza. La soglia critica di efficacia della trasmissione definisce la quantità minima di informazioni in grado di indurre un cambiamento nel sistema; tale soglia viene definita ad un certo valore che dipende dalle caratteristiche della rete, esempio 30%. L'aumento dei nodi della rete aumenta il flusso potenziale di informazioni ma possono anche creare problemi di trasmissione. Nella Fig. 9.1 sono riportati vari percorsi caratterizzati da diversi livelli di efficienza nella trasmissione di segnali in forma di dati, istruzioni di laboratorio, procedure, normative atti a far progredir le attività di ricerca. Sono disponibili algoritmi per individuare il percorso (Path analysis) col livello ottimale di trasmissione della informazione. Nella Fig. 9.1 A i legami sono assenti o non funzionano, per cui l'idea rimane circoscritta e non produce alcun cambiamento. Nella Fig. 9.1 B i legami sono ridondanti e si ostacolano o si elidono per cui l'informazione non riesce ad essere trasmessa con la necessaria efficacia. In Fig. 9.1 C i legami sono in numero ottimale e l'informazione circola con la necessaria efficacia rendendo tutti i soggetti della rete edotti sulle caratteristiche della innovazione sebbene alcuni percorsi siano più efficaci di altri. Le figure successive D, E, F illustrano le modalità di trasmissione delle informazioni fra due reti. Il metodo è simile ma il percorso si allunga aumentando la possibile dispersione di contenuti informativi. Nella Fig. 9.1 D l'informazione si trasmette

in modo diseguale dal nodo di partenza, tuttavia la efficacia della trasmissione è bassa e la quantità d'informazione è insufficiente ad attivare cambiamenti ai due nodi d'arrivo. Nella Fig. 9.1 E l'informazione giunge al termine della prima rete al 66% ed è trasmessa al 40% al nodo successivo per cui l'efficacia si riduce al 26%. Nella Fig. 9.1 F i livelli di dispersione sono molto ridotti per cui l'informazione attiva tutti i nodi e giunge sino alla fine della rete 2 senza perdere di efficacia. Avendo tutti i valori dei legami si può applicare l'analisi di ottimizzazione del cammino critico con la path analysis. In questo modo si potranno individuare nel SIN le imprese che possono collaborare fra loro in modo ottimale alla realizzazione di una innovazione risultante dalla collaborazione fra portatori di risorse complementari (RBV) e competenze (CBV).

Questa modalità di funzionamento della rete è stata verificata in studi che hanno analizzato gli effetti della rete sulla struttura del settore. Emergono tre modelli di business applicabili alle DBF, brevemente descritti di seguito:

- DBF specializzata in una nicchia di mercato con programmi di ricerca non troppo impegnativi sul piano finanziario (vedi l'analisi dell'investimento con indebitamento esterno e rischio). Si può verosimilmente prevedere una crescita costante del fatturato. Se questo risultato è in grado di assicurare un equilibrio economico-finanziario, la strategia di sviluppo autonomo è conveniente;
- DBF dedicate a programmi di ricerca la cui dimensione esula dalle proprie possibilità finanziarie. È necessario collaborare con partner esterni anche se concorrenti; la crescita è possibile solo se fra i partner figurano imprese di venture capital con le quali occorrerà concordare la strategia di sviluppo, la condivisione di rischi, la ripartizione dei profitti attraverso un management condiviso;
- DBF alleate con il GGB condividendo i rischi della partnership senza subire vincoli troppo stringenti sulla propria autonomia gestionale e con un'accurata definizione della redistribuzione dei vantaggi economici derivanti dall'attività di ricerca. La soluzione finale di questa alleanza può essere la fusione o l'acquisizione da parte del GGB, operazioni che prevedono la diminuzione di ruolo o la scomparsa della impresa DBF. L'esperienza dei soggetti fondatori della PMI è quindi un fattore chiave nella stipula di partenariati convenienti sotto il profilo economico e gestionale e sulla base di questi risultati sarà possibile osservare la comparsa di modelli di business con rischio sostenibile per la DBF. È probabile che saranno utilizzate meno le conoscenze e l'esperienza dei fondatori come gateway nella creazione dei modelli di business. Con lo sviluppo dell'impresa contano maggiormente le competenze manageriali nella gestione dei rapporti, degli scambi della complessa catena dell'innovazione e nella capacità di conversione della innovazione in prodotti commerciali (Arora e Gambardella, 1990). Le economie

di scala (vedi Appendice 1) conseguite con un piano di ricerca ben formulato svolgono un ruolo chiave nell'assicurare differenziali di crescita significativi fra le imprese. In un contesto industriale tradizionale dove le imprese usano prevalentemente fattori fisici di capitale e lavoro che non possiedono requisiti di elevata specializzazione, la efficienza e quindi la capacità competitiva si misura dal miglior utilizzo della capacità produttiva in grado di abbattere i costi di produzione. Lo sviluppo industriale biotech si differenzia da quello dell'impresa manifatturiera per tre elementi: i) le caratteristiche delle nuove innovazioni di tipo informatico abbinate alla biologia, condivise in rete, ne hanno accelerato la diffusione con la costituzione di network fra soggetti dedicati a specifici progetti di ricerca. Queste collaborazioni hanno richiesto un mutamento della organizzazione aziendale verso forme ibride più adatta a facilitare lo scambio di conoscenze; ii) la struttura dicotomica della industria biotech basata sulla complementarietà funzionale fra DBF e GGF[9] con sviluppo di collaborazione dalla FIPCO, forme ibride ed alleanze strategiche; iii) la vocazione al business come finalizzazione delle attività di ricerca e strumento di attrazione di capitali da parte di soggetti esterni. La presenza di grandi imprese è spiegata dalla loro dotazione di risorse e capacità di realizzare innovazioni di dimensioni tali da poter conseguire economie di scala/scopo specie nello stadio di R&S che richiede un notevole dispendio di risorse finanziarie ad elevata rischiosità.

La diversificazione del rischio ha imposto la scelta di strategie orientate a portafogli di prodotti differenziati elaborati su piattaforme biotech per distri-

[9] L'effetto delle nuove tecnologie science based e l'ICT favoriscono l'organizzazione in rete delle filiere produttive e cognitive e generano un concetto di impresa liquida che assomiglia assai poco alla impresa fordista. L'impresa post-fordista del nuovo secolo si alleggerisce fino a diventare, in certi casi, una struttura vuota (hollow), o comunque leggera che non ha il compito di produrre (da sola) ciò che la domanda chiede, ma si propone piuttosto di governare la conoscenza e il networking, mettendo al lavoro le conoscenze di una rete a geometria variabile, estesa ai fornitori, ai clienti, ai professionisti ed ai vari stakeholders che, di volta in volta, sono coinvolti (Rullani, 2004). Fra le varie organizzazioni di rete si menzionano: 1) la costellazione di imprese, che rappresenta un insieme di aziende, guidate da una impresa leader, aventi un minimo comune denominatore in grado di creare delle sinergie per convergere verso obiettivi di interesse comune; 2) la hollow corporation è un'impresa che attua un decentramento molto spinto, limitandosi poi a compiti di regia industriale (le aziende detentrici di un brand competitivo delegano all'esterno le attività manifatturiere, occupandosi solo delle fasi di R&S e commerciali che richiedono competenze e rischi maggiori); 3) il distretto industriale (Becattini, 1982), il cluster (Porter, 1978) si riferiscono nella definizione originaria ad insieme di imprese che operano nello stesso territorio, negli stessi mercati e negli stessi settori; 4) il sistema locale è rappresentato dal cluster di aziende che produce una gamma diversificata di prodotti/servizi su piattaforme biotech in grado di adattarsi rapidamente alle opportunità di mercati in evoluzione, in cui esiste una forte concentrazione dell'offerta ed una domanda diversificata; 5) la rete di imprese che comporta un insieme di relazioni che prescindono dal tradizionale legame territoriale e si basano soprattutto sulla convenienza percepita di poter integrare differenti prodotti e servizi provenienti da diverse imprese in un output omogeneo (Pilotti e Ganzaroli, 2019).

buire i costi fissi del programma di ricerca su diverse linee sperimentali. La presenza di una molteplicità di piccole imprese nello stadio di R&S dimostra che la scala minima efficiente misurata sulle dimensioni e la capacità produttiva delle risorse fisiche non è così determinante nell'ambito biotech. È molto più rilevante la dotazione di risorse intellettuali da parte del personale scientifico e tecnico, dalla loro capacità di catturare e combinare le conoscenze per mettere a punto tecnologie innovative protette da licenze e brevetti, realizzate attraverso la collaborazione fra DBF ed istituzioni di ricerca. Un elemento strategico a livello di business è l'importanza del marchio e della immagine dell'azienda nella commercializzazione dei prodotti. L'estensione della gamma di prodotti di gruppi come la Johnson & Johnson, Bayer, Mercks, Chiron, Novartis dimostrano come questi gruppi siano in grado di acquisire posizioni di leadership sul mercato farmaceutico, chimico. Il metodo inferenziale usato per scoprire nuovi prodotti ad attività farmacologica con tecniche di chimiche combinatoria si basava sull'approccio tradizionale di "prova ed errore" effettuata in laboratorio con sintesi di migliaia di composti candidati. Questo approccio richiedeva un dispendio di tempo e costi rilevanti a cui è stato posto rimedio sostituendo il lavoro ripetitivo del tecnico nelle attività di campionamento con la loro automazione e lo svolgimento in parallelo degli esperimenti su campioni di grandi dimensioni ed analisi dei risultati con metodi statistici e bio-informatici. Un secondo elemento che ha cambiato l'organizzazione della ricerca biotech è costituito dalle risorse finanziarie conferite principalmente da venture capitalist in grado di supportare l'avanzamento della ricerca ed accelerare l'evoluzione dell'impresa verso la quotazione IPO. Molte DBF bene interfacciate con centri di ricerca prestigiosi, hanno dimostrato di poter attrarre finanziatori coinvolgendoli in progetti anche molto rischiosi e questa fiducia, ben ripagata dal successo di mercato, ha contribuito a ridurre le barriere all'ingresso nella fase di ricerca. Le nuove tecniche messe a punto per la scoperta inferenziale dei prodotti biotech quali la genomica per la selezione del target, la chimica combinatoria per l'abbinamento di composti, lo screening ad alto rendimento per studiare la corrispondenza fra un elevato numero di campioni, la bioinformatica per individuare con metodi statistici le molecole probabilmente utili supportate dalla simulazione in vitro e in silico sono state adottate rapidamente dalle piccole imprese DBF, maggiormente recettive alle innovazioni biotech rispetto i GGF. L'innovazione biotech ha richiesto una elevata quantità di risorse immateriali suscettibili di essere convertite in tecnologie abilitanti; questo è documentato dalla vasta letteratura scientifica sulla importanza del capitale immateriale della conoscenza (KBW). Il patrimonio di risorse immateriali è complesso, rappresentato da: i) competenze del personale con formazione scientifica, esperienza, capacità organizzative, dedizione e attitudini alla ricerca; ii) informazioni digitali (software, dati, simulazioni, conoscenza tacita); iii) tutela dei diritti di pro-

prietà (brevetti, diritti d'autore, licenze); iv) reputazione dell'azienda (immagine, marchi, disegni industriali, prodotti); v) competenze specifiche nel gestire la organizzazione (capitale azionario, nome della società, istruzione del personale, capacità e competenze manageriali). Le tecnologie informatiche, fra cui Internet, hanno contribuito a costruire le piattaforme di rete per sostenere il progresso attraverso scambi di informazioni, sviluppo di e-commerce, applicazioni della block chain, sviluppo del social networking. Queste innovazioni hanno contribuito a sviluppare attività di outsourcing con scambi in rete di risorse utili alla realizzazione della catena produttiva, coinvolgendo partner distribuiti in vaste aree territoriali. La piattaforma funzionante da interfaccia utilizza le tecnologie informatiche in un sistema open-data teso a facilitare i processi di apprendimento interattivo con altri partner tramite alleanze di rete. Con questi metodi è stato possibile fornire a coloro che si occupano di politiche d'innovazione, gli strumenti di analisi e di sviluppo di sistemi avanzati di elaborazione dati in un contesto di collaborazione globale. Tuttavia questo approccio non spiega come ad esempio nella industria farmaceutica, il successo di nuovi farmaci sia limitato a due o tre prodotti l'anno sebbene sia stata dimostrata la possibilità di ottenere assieme alle economie di scala, economie di scopo differenziando i prodotti realizzati col supporto di piattaforme e tecnologie abilitanti. Jansen (1996), afferma che una società farmaceutica ha aumentato la sua capacità di screening di 100 volte in 4 anni grazie alla introduzione delle nuove tecnologie HTS, mentre la intelligenza artificiale ha ridotto i tempi dei diversi stadi della pipeline farmaco del 50%. La intelligenza artificiale applicata nelle prime fasi di ricerca ha sviluppato la capacità di integrare grandi quantità di dati che le aziende hanno archiviato nei propri database, per individuare i target più promettenti ed arrivare al termine della fase preclinica con un maggior numero di molecole candidate e buona probabilità di convertirle in farmaci. Nella fase di sviluppo, metodi di intelligenza artificiale sono stati in grado di ridurre i costi ed i fallimenti nella sperimentazione, attraverso l'ottimizzazione dei protocolli (pianificazione ed esecuzione delle sperimentazioni cliniche, reclutamento pazienti, presentazione del report per l'approvazione farmaco. Secondo la ditta Insilico Medicine, nei prossimi anni, utilizzando metodi appropriati di deep learning ed accesso a grandi banche dati, si potranno ridurre dell'80-85% i costi per la scoperta di nuovi farmaci e terapie ed abbreviare i tempi della pipeline da 10-15 a 2-3 anni. Lo dimostrano le scoperte di nuovi farmaci che si sono evolute rapidamente negli ultimi due o tre decenni, passando da esperimenti random per tentativi su larga scala ad esperimenti mirati su basi scientifiche consolidate e su simulazioni orientate dalle conoscenze sulla configurazione spaziale delle proteine[10].

[10] Pfizer ha stretto un accordo con Ibm per l'utilizzo della piattaforma Watson specializzata nella

9.2 Conoscenza e progresso biotech

Le economie di scala nell'industria biotech sono ottenute da tecnologie scalabili che assorbono una quantità elevata di risorse soprattutto immateriali, reperite in rete con tecnologie ICT o in dotazione alla impresa combinate a risorse fisiche di capitali e lavoro. Questa dotazione di risorse comporta elevati costi fissi di lungo periodo che possono essere ridotti con la moltiplicazione esponenziale della scala degli esperimenti, tramite il coordinamento di sistemi automatizzati e robotizzati usati per la sperimentazione in vivo in vitro e in silico. Il ruolo delle risorse immateriali della conoscenza responsabile del cambiamento tecnologico sebbene sia stato approfondito negli anni '90 è ancora oggetto di analisi (Pavit, 1997) in quanto difficilmente quantificabile nel processo produttivo. Elementi taciti della conoscenza, che non possono essere formalizzati, o non sono rivelati al fine di proteggere il valore dell'innovazione derivata, suggeriscono che il costrutto della conoscenza scientifica trasmissibile tramite un linguaggio formale e simbolico (enunciati, formule, leggi, teorie) sia inscindibile dalle competenze maturate nell'ambito della impresa (formazione, expertise, intuito, dedizione) e che il processo di conversione delle conoscenze in innovazioni sia un elemento del tutto originale e in larga parte dipendente dalla capacità di organizzare le attività di R&S da parte dell'impresa. La conoscenza tacita in possesso all'impresa derivata da un costrutto scientifico viene trasformata in un disegno sperimentale da convertire in una fase più avanzata in una piattaforma tecnologica. Questa evoluzione segna il passaggio dalla speculazione scientifica astratta alla utilità prodotta con la tecnologia derivata. Un caso brillante di abbinamento fra conoscenza esplicita e tacita è rappresentato dalla messa a punto della PCR.

Il valore della scoperta di Mullis sta nell'aver assemblato un insieme di tecniche e di conoscenze pre-esistenti su una piattaforma in grado di generare su larga scala frammenti identici di DNA. In particolare, i due punti di forza del procedimento sono stati da un lato l'utilizzo simultaneo di una coppia di oligo-nucleotidi specifici e dall'altro l'idea di instaurare un ciclo a catena di polimerizzazioni per moltiplicare esponenzialmente tratti di DNA. Molte delle migliorie introdotte nel 1984 dalla Cetus Corporation rivelatesi decisive per il funzionamento del sistema, non sono scoperte radicali, ma una somma di continui aggiustamenti incrementali di conoscenze pregresse che associandosi hanno prodotto una innovazione equivalente alla radicale. Agli inizi (1985)

scoperta di nuovi farmaci. Grazie a questa intesa, annunciata a fine 2016, il gruppo impiegherà la piattaforma di intelligenza artificiale per esaminare quantità di dati di diversi peta per accelerare la messa a punto di nuove terapie immuno-oncologiche. Novartis più orientata all'implementazione di metodi di trattamento di big data, ha sviluppato una nuova piattaforma chiamata Nerve Live, che sfrutta l'analisi dei dati prodotti dal gruppo farmaceutico per migliorare lo sviluppo dei medicinali. http://dctf.uniroma1.it/galenotech/nuovofarmaco.htm

tuttavia solo ricercatori esperti erano in grado di manipolare i gel radioattivi per gestire le diverse fasi di riscaldamento e raffreddamento delle provette, gli aggiustamenti sperimentali successivi hanno consentito di standardizzare le fasi di esecuzione della PCR. Da questa ricerca si possono dedurre due considerazioni di rilievo economico: la prima neoclassica (Arrow, 1962), afferma che la risorsa immateriale della conoscenza è di per sé una risorsa la cui natura non differisce significativamente dalle altre risorse fisiche di capitale e lavoro; tuttavia, il libero accesso non garantisce all'impresa la esclusività dell'uso se non per periodo brevi. La seconda di Schumpeter suggerisce che l'appropriazione della conoscenza rappresenta un giacimento rinnovabile e inesauribile e liberamente disponibile all'impresa, con effetti controversi sul suo sviluppo. Infatti l'efficienza d'uso in una tecnologia (rendimenti crescenti) dipende dalle competenze possedute dagli utilizzatori, dalla permeabilità dei settori in cui viene usata (Pavitt, 1984), dalla natura tacita e intrinsecamente incerta di alcune sue componenti (Freeman and Soete, 1998), dal processo di accumulazione e di combinazione che è specifico di ogni impresa (Mowery e Rosenberg, 1989; Pavitt, 1997), dalla vocazione alla sperimentazione dell'impresa. (Nelson e Winter, 1982, Dosi et al., 1999). Le competenze maturate con l'apprendimento e la sperimentazione all'interno della impresa consentono di mettere a punto le tecnologie per affrontare problemi complessi e di assimilare conoscenze complementari esterne per migliorare la performance della catena del valore (Cohen e Levinthal, 1990; Pavitt, 1990). Una volta risolti i problemi di apprendimento, le imprese devono superare le loro "rigidità-nucleo", ricostituire la loro organizzazione interna ed i legami esterni per sviluppare la conoscenza immateriale in tecnologia (Pavitt, 1997). L'evidenza suggerisce che sia la chimica che la biologia si sono evolute passando da processi sequenziali, impostati su attività di laboratorio organizzate per singoli composti per campioni di limitate dimensioni, a processi complessi, automatizzati su scala industriale, che hanno permesso di passare dall'analisi di singoli campioni a sperimentazioni eseguite in parallelo su molti campioni estesi a popolazioni, migliorando cospicuamente la significatività dei risultati ed il loro grado di realismo. Il mutamento di scala consente di generalizzare i risultati di valutare la efficacia del trattamento[11], le intolleranze e gli effetti avversi procedendo più speditamente verso le fasi di verifica clinica del farmaco. Un notevole avanzamento è stato ottenuto con il contributo di simulazioni al computer (in silico) che hanno integrato i risultati della sperimentazione biologica su soggetti murini e umani. La sperimentazione di laboratorio un tempo altamente intensiva di lavoro e di piccola scala è

[11] La esperienza del coronavirus sulla ricerca del virus e sulla estensione dei tamponi alla popolazione, insegna che questo passaggio non è né automatico, né rapido, richiede disponibilità di laboratori e un'organizzazione di materiali, persone e il loro coordinamento attraverso una regia sovraregionale mentre si complicano le procedure amministrative in un elefantiaco sistema burocratico.

stata progressivamente integrata da tecnologie basate su processi automatizzati che hanno indotto i seguenti mutamenti nella epistemologia della ricerca:

- la comprensione scientifica di un problema diventa più importante della sperimentazione;
- la sperimentazione passa dalla dimensione del campione alla popolazione consentendo di studiare la variabilità di comportamento di soggetti con le stesse caratteristiche genetiche;
- la sperimentazione passa dalla scala artigianale dell'esperimento di laboratorio a processi automatizzati di produzione, con possibilità di generare più soluzioni per lo stesso problema;
- la sperimentazione per 'tentativi ed errori' viene integrata da simulazioni "in silico" al computer che consente di risparmiare tempi di esecuzione e materiale di laboratorio;
- lo screening complementare viene eseguito in silico mediante simulazioni.

Le due maggiori innovazioni introdotte di recente nella metodologia di ricerca biotech sono l'esecuzione di esperimenti in parallelo e le simulazioni in silico che si sono andate affermando grazie alla comparsa di nuove tecnologie basate su processi di automazione di laboratorio, di simulazione ed applicazioni di intelligenza artificiale (DeepMind). Ciò è stato favorito dalla disponibilità di dati e dall'accesso alle librerie per approfondire "ex ante" le relazioni fra proprietà chimiche dei target e lead e dal supporto statistico che ha consentito una migliore selezione dei campioni ed una maggiore generalizzazione dei risultati sperimentali. Un ulteriore avanzamento del PT viene realizzato a metà degli anni '90, con la introduzione dello screening ad alta produttività (HTS) e sperimentazione in parallelo, che ha consentito di realizzare consistenti economie di scala ottenute dalla riduzione del lavoro dello scienziato in attività routinarie.

9.2.1 Esperimenti in parallelo, campionamento, attendibilità dei risultati

I risultati derivati da queste metodiche sperimentali possono essere migliorati eseguendo in parallelo in luogo dell'esperimento singolo; ciò rende possibile aumentare il numero di unità sperimentali in modo che i risultati di un gran numero di esperimenti siano confrontabili. Ciò viene realizzato con la verifica del comportamento di popolazioni su dati campionari sottoposti alle stesse prove o con dosaggi diversi o con test multipli in contemporanea. Per esempio, negli anni '80 le molecole erano testate sequenzialmente per tossicità, assorbimento, metabolismo e cancerogenicità in un processo che poteva durare molti anni. Alla fine degli anni '90 la sperimentazione si è evoluta verso un approccio parallelo dove le proprietà di "potenza, selettività, metabolismo, tessuti, penetrazione e cancerogenicità vengono determinato simultaneamente. Così, invece di sei soggetti sottoposti ad un singolo composto testato con le nuove procedure

un singolo soggetto può essere testato con un massimo di cento componenti. Usando metodi di spettroscopia di massa migliorata si sono generati in un solo giorno risultati equivalenti a mesi di sperimentazione (Sykes, 1997).

9.2.2 Simulazioni in silico

La espressione, comparsa di recente in letteratura scientifica, è usata per indicare fenomeni di natura chimico biologica riprodotti secondo modelli matematico-statistici con impiego di algoritmi informatici, che sostituiscono gli esperimenti di laboratorio in provetta (in vitro) o in un essere vivente (in vivo). Gli esperimenti sono basati su modelli evolutivi già descritti di cui si conosce la struttura ma non il comportamento a determinate sollecitazioni farmacologiche. Gli effetti possono essere riprodotti tramite simulazione di modelli matematici ottenendo risultati paragonabili a quelli ottenuti nella sperimentazione in vivo[12]. I principali vantaggi di uno screening molecolare in silico rispetto ad uno screening sperimentale consiste nella possibilità di sfruttare la velocità e l'economicità di tale approccio soprattutto nella fase della raccolta dei dati, in quanto il numero di molecole su cui indagare può essere esteso alle decine o alle migliaia di omologhi senza doverli sinterizzare in laboratorio per misurarne le loro caratteristiche. In questo modo, la simulazione dei dati in silico consente di restringere il numero di molecole da sintetizzare per le applicazioni in modo considerevole in quanto ci si può concentrare su quelle che, dallo screening computazionale hanno dato i risultati più vicini a quelli desiderati.

9.2.3 Operazioni di M&A

Con l'avanzamento della medicina oggi, un GGF deve investire tra i 2 e i 4 miliardi di dollari l'anno in R&S per avere un portafoglio significativo di nuovi farmaci. A lungo termine, le aziende farmaceutiche spendono il 20% delle loro entrate da farmaci originali ad alto margine in R &S. Così, solo le aziende con fatturati sui 10 miliardi di dollari o superiore, possono permettersi di avere un sostanziale programma di sviluppo di nuove molecole. Dall'altra parte il sistema sanitario e i singoli acquirenti di farmaci esigono prezzi bassi e le autori-

[12] Le applicazioni in silico nella ricerca scientifica sono il risultato dei progressi nelle applicazioni informatiche e software dedicati alle biotecnologie. Hanno assunto un'importanza le basi di dati che contengono i dati di sequenziamento del DNA e i livelli di espressione genica di un gene. I principali vantaggi di uno screening molecolare in silico rispetto ad uno screening sperimentale sono la possibilità di sfruttare la velocità e l'economicità di tale approccio soprattutto nella fase della raccolta dei dati, in quanto il numero di molecole su cui indagare può essere esteso alle decine o alle migliaia di omologhi senza doverli opportunamente sinterizzare in laboratorio per misurarne le loro caratteristiche. In questo modo, la simulazione dei dati in silico consente di restringere il numero di molecole da sintetizzare per le applicazioni in modo considerevole in quanto ci si può concentrare su quelle che, dallo screening computazionale, hanno dato i risultati più vicini a quelli desiderati per le applicazioni che si intendono fare, con notevoli benefici in termini di costo e di tempo.

tà di regolazione (ISS) si sforzano di sostituire il maggior numero possibile di farmaci originali non brevettati con farmaci generici equivalenti. I prezzi dei farmaci generici sono stati ridotti ovunque, creando una sostanziale uniformità fra fornitori di farmaci generici. Le operazioni di M&A[13] si sono intensificate in queste due ultime decadi solo per i GGF mentre si sono ridotte le acquisizioni multiple o generiche per diverse ragioni. Di seguito vengono illustrate alcune cause motivanti le M&A come risulta da una ricerca empirica condotta in USA

Economie di scala. Il conseguimento di economie di scala è la ragione che giustifica la fusione nel settore farmaceutico/biotecnologico. I requisiti di dimensione critica in ogni segmento di mercato sono aumentati molto più velocemente rispetto alla velocità di crescita delle imprese. M&A è stata un'operazione inevitabile per costruire le basi, per sviluppare attività innovative nella produzione di farmaci. Un altro fattore di crescita è imposto dai cambiamenti in atto nelle condizioni socio economiche della popolazione mondiale, un crescente aumento del reddito pro-capite, la diffusione delle patologie da benessere, nuove terapie per malattie di grande diffusione, terapie geniche e nutraceutica stimolano la crescita del mercato farmaceutico. Un'altra ragione è che, fatta eccezione per gli effetti procurati da un brevetto approvato, i cambiamenti nel settore farmaceutico sono relativamente lenti rispetto ad altre industrie: il segmento più elevato della industria farmaceutica è stabilmente occupato dagli 8-10 maggiori GGF. Dei 10 maggiori operatori del settore farmaceutico per vendite, solo uno (Gilead) ha una storia inferiore ai 100 anni; altri GGF quali, Amgen, Biogen e Gilead che sebbene più giovani si sono affermati come fornitori di farmaci generici. le PMI con ambizioni di business sono stimolate ad aggregarsi per arrivare alla DOM ottimale del settore, spesso per imporre condotte non concorrenziali. Ci sono evidenze nella industria biotech italiana di queste operazioni nell'ambito dei cluster regionali più attivi con prodotti già realizzati o ancora nella pipeline con buone probabilità di successo.[14]

Il corporate control. Un altro obiettivo del M&A è il trasferimento del controllo delle attività sperimentali a gestori più capaci. Un basso valore dell'indice di Tobin q starebbe ad indicare che il valore di un'impresa è inferiore al suo valore potenziale; questo significa che l'impresa con un basso valore dell'indice q

[13] Le operazioni di Merger and Acquisition (M&A), i.e fusioni ed acquisizioni sono una strategia diffusa tra le imprese farmaceutiche e biotech: diverse sono le motivazioni: acquisire conoscenze tacite servizi da imprese concorrenti, ridurre i costi, fronteggiare la crisi del settore o semplicemente per seguire le onde cicliche del trend borsistico. Nel solo nel 2014, le operazioni di M&A hanno superato i 200 miliardi di dollari.

[14] Neopharmed Gentili, società controllata da Ardian insieme alla famiglia Del Bono, a ottobre 2019 ha acquisito il 100% di Mdm, azienda farmaceutica con sede a Monza attiva nella distribuzione di farmaci, prodotti nutraceutici e dispositivi medici per la neurologia e l'ortopedia. Marchesini, invece, si è rafforzata nel campo della cosmetica con due nuove acquisizioni. La prima azienda acquisita è la Axomatic di Settimo Milanese (Milano), specializzata nella realizzazione di macchine automatiche per il settore cosmetico, oltre che per il farmaceutico e l'alimentare.

di Tobin può costituire una preda appetita da una grande impresa. Indicatori di questa situazione sono le imprese con tassi di crescita elevate dei costi operativi e tassi di crescita delle vendite relativamente bassi può essere acquisita mentre un'impresa con capacità in eccesso e con spese operative contenute è nelle condizioni di acquisire un'altra impresa o fondersi attraverso il pooling.

Acquisizione di risorse specifiche: è un motivo valido per un'operazione di M&A: per un'impresa che sta sviluppando un processo di cui riconosce che un'altra impresa possiede il know how esclusivo per un componente importante del processo può tentare questa operazione. Un altro buon motivo è il caso di una società farmaceutica straniera che vuole insediarsi nel mercato USA, può acquisire un'impresa statunitense che ha già una forza vendita e relazioni consolidate e sviluppare il proprio brevetto puntando ad un mercato di grandi dimensioni.

Controllo di agenzia. È il caso in cui i manager di una corporate hanno aspirazioni a gestire una società più grande, dispongono di notevoli liquidità ma hanno un controllo relativamente limitato della filiera in presenza di mercati imperfetti. La estensione del controllo degli scambi attraverso le relazioni d'agenzia motivano le acquisizioni verso imprese partner.

Outsourcing. Alla estremità finale della catena del valore, i GGF hanno iniziato a utilizzare operazioni di M&A per esternalizzare la produzione, vendendo impianti a organizzazioni di produzione a contratto (CMO) combinate ad accordi di produzione e fornitura a lungo termine. Oltre ai vantaggi in termini di costi che tali operazioni comportano in genere, aumentano anche il rendimento del capitale riducendo la base patrimoniale del GGF. Il rendimento atteso del capitale nell'attività manifatturiera relativamente stabile, a basso margine e ad alta intensità di capitale è nettamente inferiore a quello dello sviluppo e della commercializzazione più volatili e più redditizie dei farmaci.

Come si può osservare dalla tabella 9.6 in appendice, imprese che hanno acquisito vendevano più farmaci, avevano meno probabilità di non avere farmaci approvati, aveva una maggiore percentuale di farmaci a rischio di scadenza del brevetto, un valore del rapporto cash-to-sales più basso, ed era meno probabile avere un top-coded Tobin q (un basso q di Tobin, implica una bassa crescita degli utili attesi e quindi un basso mercato rispetto al valore del capitale, quindi sono più propensi ad acquisire un'altra società) con un eccesso di capacità da ridurre attraverso l'acquisizione. I risultati di un'inchiesta suggeriscono che per le piccole imprese con problemi di liquidità, pochi prodotti e basso rapporto cash-sales come indicato da basso Tobin q, le fusioni sembrano essere principalmente una strategia di uscita. Al contrario, le piccole imprese con una Q relativamente elevata di Tobin, con un buon portafoglio di prodotti e un buon rapporto di cassa/vendita sono propensi a non impegnarsi in alcuna attività di M&A. La fusione delle imprese non ha avuto alcun effetto sulla variazione del valore aziendale, delle vendite, dei dipendenti e delle spese in R&S nei tre

anni successivi a una fusione. Le aziende che si sono fuse hanno registrato una crescita dell'utile operativo più lenta nel terzo anno dopo la fusione. Pertanto, sebbene la fusione sia una risposta alla difficoltà delle grandi imprese, nessuna prova che sia una soluzione. Per le piccole imprese che si sono fusi hanno registrato una crescita relativamente lenta R& nel primo anno rispetto a società simili che non si sono fuse, suggerendo che l'integrazione può assorbire il denaro necessario per finanziare la R&S tra le piccole imprese (Danzon et al, 2007).

9.3 Il quadro delle innovazioni biotech

La descrizione delle biotecnologie attualmente più diffuse permetterà di comprendere lo stretto legame che intercorre fra innovazione tecnologica ed aspetti economici.

9.3.1 Tecnologie "computer aided": Molecular docking e proprietà spaziali delle molecole

Per riuscire a capire nel dettaglio quali siano le basi dell'interazione tra una proteina e ligando[15] che potrebbe diventare un potenziale farmaco, occorre prima di tutto conoscerne la struttura tridimensionale che viene in genere ricavata dalla cristallografia a raggi-X o NMR. Le strutture 3D che sono state risolte finora e depositate presso la Protein Data Bank (PDB) sono poco meno di 30 mila. Di notevole interesse sono anche gli approcci computazionali sviluppati negli ultimi anni che si pongono come possibile alternativa ai metodi sperimentali sopra citati nel tentativo di prevedere la struttura tridimensionale di un complesso proteina-ligando. Questi metodi vengono chiamati complessivamente molecular docking. Il poter prevedere le modalità di binding di un ligando nei confronti di una proteina target può essere di grande aiuto nello stabilire le relazioni tra attività e struttura nella fase di sviluppo di nuovi farmaci (metodologie QSAR). I ligandi sono dei composti che mostrano una determinata attività biologica che può essere modificata strutturalmente per migliorarne la loro bio-attività. Infatti la capacità delle molecole di inserirsi nella fessura attiva delle proteine che causano l'insorgere di alterazioni patologiche dipende dalla loro conformazione tridimensionale ovvero dalla distribuzione spaziale degli elettroni. La conformazione 3-D determina l'adattamento della molecola, mentre la distribuzione dell'e-

[15] Un ligando si lega ad una regione della proteina bersaglio (target o sito di legame) complementare al ligando per dimensione, carica e carattere idrofobico. Questi formano un complesso reversibile in grado di indurre una funzione biologica. L'interazione è specifica ed è in grado di discriminare tra migliaia di molecole presenti in prossimità del sito di legame. Una proteina può possedere siti di legame diversi per altri ligandi. La natura transitoria delle interazioni debole proteina-ligando è essenziale per la vita perché consente all'organismo di rispondere rapidamente e reversibilmente a variazioni ambientali e metaboliche.

lettrone conferma la possibilità dell'attaccamento. Le elaborazioni di strutture tridimensionali delle proteine che rappresentano potenziali target di interesse terapeutico stanno diventando sempre più disponibili, favorendo lo sviluppo di metodi computerizzati per la ricerca di possibili nuovi farmaci. La qualità di una struttura proteica, sia che sia stata ricavata sperimentalmente o che sia stata ottenuta con tecniche computazionali, è comunque di cruciale importanza, poiché anche piccoli cambiamenti spaziali possono influenzare enormemente il risultato di un esperimento di docking. L'output di un tipico algoritmo di docking include una lista di complessi proteina-ligando che sono ordinati e classificati per mezzo di una data funzione di scoring. I chimici farmaceutici usano quindi le loro conoscenze sulla relazione tra struttura chimica e attività biologica per suggerire modifiche che miglioreranno le prestazioni del composto. La simulazione al computer con modelli tridimensionali aiuterà a scoprire queste relazioni attraverso le proprietà del binding. Sebbene le simulazioni siano molto utili, la natura quantomeccanica dei calcoli richiedono grandi potenze di calcolo per produrre simulazioni accurate e sono quindi usate piuttosto come complementi che come alternative alla chimica "umida". Tuttavia, sono importanti due ricadute per gli esperimenti. In primo luogo, consentono ai chimici di esplorare empiricamente le loro teorie impossibili con strumenti di laboratorio e microscopi. In secondo luogo, se le simulazioni sono sufficientemente accurate possono essere utilizzate per analizzare database di composti per selezionare quelli più efficaci come potenziali farmaci per ulteriori test empirici. Sebbene le simulazioni abbiano un grado di approssimazione ancora lontano dall'esperimento reale, essa può contribuire a generare nuove conoscenze sulla scelta della strategia da seguire nella ricerca del farmaco ed ha il vantaggio di essere significativamente più economico e veloce. Infatti i leganti possono essere esaminati a una velocità di 10-100 al minuto consentendo l'esame di un database di 100.000 composti in meno di una settimana (Whittle e Blundell, 1994) Inoltre, i dati generati possono essere confrontati con dati sperimentali per evidenziare le anomalie. La tecnologia di visualizzazione 3D consente di condurre analisi a un livello più approfondito, consentendo ai chimici farmacologhi di osservare le caratteristiche teoriche che non possono essere rilevate dalla strumentazione, come la densità degli elettroni, in forma di colori e di formulare modelli matematici interpretativi. Ad esempio le molecole possono essere rappresentate come distribuzioni di elettroni su una struttura tridimensionale o su "pharmacaphor" piuttosto che come atomi e legami, migliorando la scelta dei composti. Le simulazioni al computer sono state originariamente introdotte per sostituire gli esperimenti in vivo, ma la loro mancanza di accuratezza e costi più alti del previsto ne hanno limitato la diffusione. La necessità delle ditte biotech di differenziare i loro prodotti dai concorrenti ha determinato la scelta di approcci alternativi a quelli "eccessivamente razionali" dianzi descritti sviluppando le tecnologie HTS.

9.3.2 Screening ad alto rendimento (HTS) e chimica combinatoria: vs nuovi prodotti

La scoperta di nuovi farmaci si è fatto via via più complessa ed è diventato economicamente importante il poter ridurre il numero di tentativi per comprendere l'interazione lead-target, descritto come l'identificazione dell'agente che causa la patologia e la scoperta di una molecola (o composto chimico) in grado di contrastarla. Ciò ha richiesto la messa a punto di un sofisticato e complesso sistema informatico multidisciplinari rappresentato dalla combinazione fra il metodo High Throughput Screening (HTS), la Chimica computazionale, supportati dalla Chimica combinatoria, dalla Chemio-informatica, dalla bio-Informatica ADME, dalla Tossicologia, dalla Modellistica metabolica, ed altro. Nella fattispecie, HTS e Chimica combinatoria abbinate hanno determinato un'accelerazione nell'evoluzione delle metodologie di ricerca di nuovi farmaci. La bioinformatica ha contribuito a definire e classificare le composizioni nucleotidiche dei geni, responsabili della codifica delle proteine bersaglio, oltre a identificare nuovi obiettivi potenziali per lo sviluppo di nuovi farmaci. Da un lato lo sviluppo delle conoscenze sulla struttura molecolare del DNA hanno permesso di formulare nuove teorie ed ipotesi sul rapporto farmaco-paziente. Il secondo elemento è rappresentato dallo sviluppo di strumenti di informazioni, analisi, diagnostica sperimentazione che hanno determinato l'aumento esponenziale dei target, dei potenziali lead nella ricerca di nuovi farmaci. Il settore farmaceutico rappresenta quindi un esempio di interdipendenza fra procedimenti euristici di ricerca (general purpose) e metodi di ricerca finalizzati (target oriented). Nuove combinazioni di tecnologie sono state sviluppate a seguito della richiesta delle principali case farmaceutiche di accelerare la scoperta di nuovi farmaci utilizzando strategie pluri-obiettivi, aumentando la scala dei campioni analizzati con riduzioni nei costi della ricerca e maggiori probabilità di scoprire un farmaco performante rispetto il target. A partire dal 2000, la tecnica dell'HTS ha consentito di aumentare in modo rilevante il numero di molecole analizzate con tecniche automatizzate che hanno consentito il passaggio da una scala di laboratorio limitata dalla dimensione del laboratorio, del numero di addetti, della disponibilità di materiale campionario e reagenti ad una dimensione di grandi dimensioni con campioni trattati in parallelo e procedure automatizzate di analisi dei risultati. La scala sperimentale annuale di un tipico gruppo di hit è passato da circa 75.000 campioni testati su 20 obiettivi all'anno a oltre un milione di campioni testati su oltre 100 target molecolari, ovvero 1.000.000 potenziali composti saggiati a settimana contro i 100 di 20 anni fa, aumentando la scala di produzione di oltre 10000 volte. ll passaggio dai test seriali su campioni limitati a poche decine di soggetti alla sperimentazione automatizzata di grandi popolazioni ha richiesto cambiamenti coordinati in tutti e tre gli aspetti del

ciclo di progettazione: esecuzione dei test, produzione di sostanze chimiche da testare, cambiamenti nei metodi di verifica dei risultati sperimentali. Il sistema è progettato per rilevare un segnale quando un bersaglio viene attivato da un composto. Ciò può comportare il collegamento ad una fonte fluorescente o radioattiva o l'uso di bio-sensori. Originariamente sviluppato come tecnologia di strumentazione biologica i saggi hanno gradualmente diminuito le dimensioni e migliorato la sensibilità e poiché i risultati sono diventati statisticamente più robusti, sono stati sempre più utilizzati per lo screening parallelo. Il successo nella scoperta di un farmaco in grado di rispondere alle specifiche di progetto passa attraverso le fasi di sviluppo che possono essere così riassunte:

1) modificazione di un hit esistente: farmaci mee-too;
2) verifica dell'attività biologica di una data molecola: etno-farmacologia, effetti collaterali di farmaci, effetti su animali, piante, microorganismi;
3) piano di ricerca pianificata in modo razionale ("Rational Drug Design");
4) screening sistematico (HTS): possibile la verifica della efficacia di milioni di molecole verso molti targets (nell'ordine di decine) per una tempistica ridotta a poche settimane;
5) automazione delle seguenti operazioni:
   - pesata, diluizione e prelievo delle molecole da saggiare;
   - preparazione del test biologico (reazione enzimatica o test di binding);
   - analisi dei risultati di binding o di inibizione del target;
6) collezione di molecole da studiare: tramite accesso a libreria molecolare;
7) saggio biologico adattato all'esecuzione automatizzata (bioware);
8) piattaforma robotizzata (hardware);
9) sistema computerizzato per la valutazione dei risultati (software).

9.3.3 Chimica combinatoria e screening virtuale

La chimica tradizionale esplorava le proprietà farmacologiche di singole famiglie di composti per poi procedere alla sperimentazione dei lead rispetto i target selezionati. Questo metodo per tentativi ed errori si è rivelato inefficiente e costoso; i progressi biotech e in senso lato delle tecnologie abilitanti mettono a disposizione nuovi strumenti per gestire una mole di dati elevatissima con competenze professionali di altissima qualità. La chimica combinatoria e lo screening virtuale hanno facilitato l'identificazione di nuovi composti dotati di un'attività biologica di qualche interesse, attraverso la consultazione di librerie specifiche nelle varie fasi di valutazione biologica del processo di individuazione della efficacia nella selezione dei vari hit compound. [16] Lo o screening ana-

[16] Le librerie utilizzate nelle operazioni di screening volte a generare gli hit (librerie primarie) si possono dividere in librerie random e librerie targeted (o biased). Caratteristiche delle prime è la mancanza di conoscenza circa il target molecolare, la grande diversità rispetto alla collezione dei

lizza collezioni molto vaste di composti (> 300.000 - HTS). In genere queste collezioni sono costituite da composti sintetizzati per progetti precedenti. Un altro metodo computazionale che si sta affermando è lo screening virtuale associato alle metodologie di chimica combinatoria ed impiegato per diverse ragioni: i) è in grado di utilizzare le informazioni di collezioni di composti disponibili elettronicamente; ii) genera un sottoinsieme di una collezione di composti da sottoporre ad un saggio biologico a "low-throughput"; iii). genera dati di screening biologico su composti virtuali e librerie virtuali. Praticamente si modella ciascun composto della libreria virtuale, adattandolo elettronicamente all'interno di una tasca di legame del target molecolare (docking); questa operazione può facilmente fornire nuovi spunti per un processo successivo di rifinitura nella progettazione molecolare. La disponibilità di librerie virtuali di composti ha consentito di identificare con rapidità molecole attive (hit) su un target definito (fase di lead discovery). La chimica combinatoria combinata ad altre tecniche quali: HTS, PCR, vision 3D e programmi informatici sempre più sofisticati ad elevate prestazioni di calcolo hanno progressivamente ridotto i tempi di ricerca ed ha reso possibile accelerare la combinazione di diversi reagenti definiti buiding block in un gran numero di composti con potenziale attività farmaceutica. La conoscenza della struttura 3D tridimensionale del target molecolare o del ligando è importante per ridurre la dimensione dell'HTS selezionando sottoinsiemi di composti caratterizzati da un hit rate (numero degli hit identificati per numero di composti saggiati) potenzialmente più alto. L'accelerazione nella verifica delle proprietà dei lead è avvenuta con dispositivi HTS che esaminano con strumenti robotizzati molte librerie di composti per una data patologia. Tramite piastre (array) disposte in parallelo ciascuna contenente fino a 1536 campioni di cellule sane e malate, vengono identificati i principi attivi dei farmaci più efficaci in vitro (lead optimization). Esistono diverse librerie di chimica combinatoria usate nelle varie fasi di valutazione; il primo passo decisamente importante in questo processo è l'accelerazione della identificazione di nuovi composti dotati di attività biologica di qualche interesse, definiti hit. L'approfondimento sulle proprietà biologiche degli hit richiede l'intervento di librerie secondarie (o focalizzate), la stessa metodica che verrà usata nella fase successiva di lead optimisation. Il metodo computazionale in grado di eseguire queste operazioni

composti preesistenti, la facilità con cui possono essere realizzate dal punto di vista chimico sintetico (quasi sempre attraverso tecniche in fase solida), l'alto numero di componenti (da 1.000 a 100.000); generalmente si tratta di composti singoli o, più raramente, di miscele ottenute comunque mediante tecniche di split and mix. La libreria targeted contengono motivi strutturali che sono stati dimostrati importanti, e spesso cruciali, per l'interazione con target molecolari specifici. In teoria, queste librerie dovrebbero produrre un maggiore hit rate e alcuni composti (ad esempio quelli che dimostrano una certa affinità per il target molecolare) saranno verificati in vitro (con riferimento ai sottotipi recettoriali del target molecolare). https://www.researchgate.net/publication/267448886_La_Chimica_combinatoria_nel_processo_di_drug_discovery

è lo screening virtuale che può essere in qualche modo associato ai metodi di chimica combinatoria. La progettazione dei farmaci ("rational drug design") mediante la quale vengono generati gli hit non si svolge attraverso un processo di HTS ma attraverso un paziente lavoro di chimica computazionale e sintetica che ottimizza il valore delle conoscenze disponibili rispetto la struttura del target molecolare e di eventuali ligandi endogeni noti con l'esperienza acquisita nella peptido-mimetica, nella sintesi eterociclica e nella sintesi asimmetrica. Il numero degli approcci di questo genere nella grande industria farmaceutica in rapporto agli approcci condotti mediante HTS è meno del 5%. L'automazione dello sviluppo chimico rappresenta l'ulteriore progresso tecnologico utilizzato per velocizzare il processo di scaling up di un composto che tramite la combinazione di attività sperimentali trasformano una sintesi condotta in laboratorio in un processo riproducibile in impianti scalabili. IL rapporto di riduzione dei tempi di esecuzione delle fasi è di 10:1.

9.4 Economia della sperimentazione: gli effetti di scala

Le economie di scala (vedi appendice 1) sono rappresentate dalla curva di inviluppo dei costi medi (detti costi per unità di prodotto) di impianti di dimensioni diverse essendo empiricamente evidente che in un settore maturo i costi medi sono correlati negativamente con le dimensioni di impianto. La funzione dei costi medi evidenzia un tipico andamento ad U rispetto la variabile quantità di prodotto e questo andamento è giustificato dai rendimenti di scala della produzione. Sulla curva si individua un CME minimo a cui corrisponde la dimensione ottimale di produzione (DOM). Con procedure di contabilità industriale si rilevano i costi totali che si possono rappresentare nel modo seguente: CT = CFT + CVT da cui si ricavano i costi medi (o unitari, ovvero costi per unità di prodotto) ottenuti dai costi totali diviso la quantità di prodotto pertanto: CT/q = CFT/q + CVT/q e in termini simbolici: CMET = CFM + CVM. Ogni CMET evidenzia una curva ad U specifica per la dimensione dell'impianto. Poiché la dimensione dell'impianto dipende dall'investimento, si possono effettuare n investimenti crescenti ed osservare il decrescere di n curve di costi medi con costi unitari ridotti rispetto la nuova dimensione produttiva. Con l'aumento dell'investimento e quindi della scala di produzione la curva del CME tende ad allungarsi e quindi la DOM evidenzierà un CMEmin più basso rispetto l'impianto a minor dimensione con un maggior volume di produzione (vedi appendice 1). Unendo i punti di CMEmin individuati dagli impianti di diverse dimensioni, si ottiene la curva di inviluppo che collega i diversi CMEmin e rappresenta le economie di scala che tendono a diminuire secondo una traiettoria non lineare con l'aumentare delle dimensioni dell'impianto.

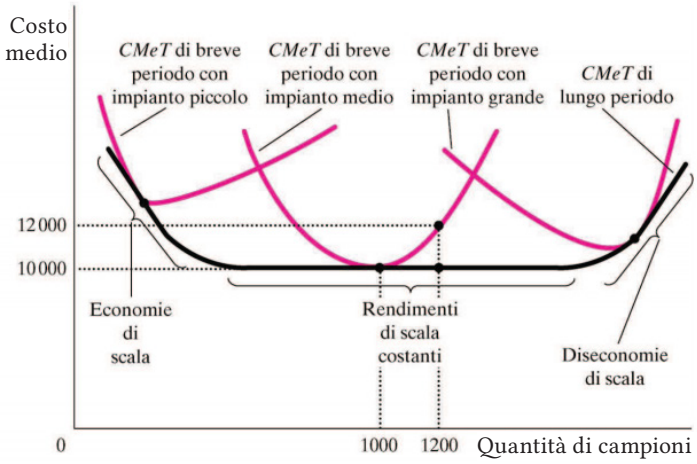


Figura 9.2. Andamento dei costi medi unitari ed economie di scala di laboratori a diversa scala

Da questo esame si possono trarre alcune considerazioni circa il rapporto fra tecnologia e costi. È indubbio che gli esperimenti in parallelo e le simulazioni abbiano consentito di conseguire economie di scala a seguito dell'aumento del numero degli esperimenti gestiti secondo procedure automatizzate e dalla loro velocità di esecuzione, riducendo il numero di ore lavoro per la gestione dei dati e per la elaborazione di informazioni utili a scegliere una direzione proficua nella ricerca di hit-lead, farmaci. Queste tecniche sono state realizzate con investimenti relativamente contenuti, variando la combinazione del CME passando dai costi fissi ai costi variabili, migliorando la flessibilità organizzativa dell'impresa. Queste osservazioni sono supportate dalle seguenti considerazioni: i) riduzione dei costi fissi dei calcolatori, dei software sviluppati, dei servizi di assistenza e manutenzione che hanno ridotto i tempi di scoperta farmaci ad una durata stimata in 5 anni; ii) accelerazione delle scoperte con uso di grandi banche dati in grado di indagare sulle proprietà di proteine e liganti, suggerendo scelte mirate che hanno ridotto a meno della metà il tempo dedicato alla sperimentazione diretta; iii) personale: rappresenta un costo fisso elevato la cui produttività viene aumentata occupando i ricercatori in attività maggiormente creative di progettazione e sviluppo e affidando le operazioni di routine di laboratorio a tecnologie di automazione degli esperimenti e di analisi dei risultati. Queste tecniche sono in grado di procurare sia le economie di scala che le economie di scopo procurate dalla diversificazione degli esperimenti in parallelo; si può verosimilmente stimare una riduzione del 50% dei costi; iii) l'abbreviazione dei tempi assorbiti dagli stadi e fasi di sviluppo della pipeline produce la riduzione di costo più in-

teressante: le tecniche di ricerca rapida del lead da librerie, le simulazioni spaziali proteine-liganti facilitate dalla visualizzazione in 3-D hanno ridotto ulteriormente i tempi di realizzazione della pipeline. L'affinamento dei metodi statistici di esclusione dei lead indesiderati hanno migliorato il successo nella scoperta di nuovi farmaci. Appare evidente che la riduzione dei costi si ottiene dalla combinazione di diverse innovazioni biotech fra cui menzioniamo: i) sviluppi scientifici con comprensione più approfondita dei meccanismi molecolari che spiegano il funzionamento dei farmaci nel controllo delle patologie; ii) organizzazione industriale delle imprese in un ambito di area geografica fortemente specializzata nelle biotecnologie; iii) organizzazione in rete della impresa biotech, con ripartizione dei compiti e migliore specializzazione funzionale del lavoro; iv) la replicazione degli esperimenti su grande scala con procedure automatizzate, randomizzate e robotizzate. Fattori di contesto in grado di incidere significativamente sulle economie di scala sono: localizzazione geografica: il cluster come insieme di imprese concentrate su un'area geografica limitata che svolgono attività diversificate e complementari da cui si traggono vantaggi di natura logistica, ricerca del personale, complementarità delle risorse, servizi finanziari necessari a sostenere la sperimentazione ed altri servizi di natura tecnica, economica manageriale e finanziaria. L'impresa trae vantaggi dalla presenza del network che connette imprese, istituzioni, università, consorzi ed enti di ricerca, parchi scientifici e tecnologici, incubatori ed altre strutture che creano l'ambiente favorevole all'innovazione. Esempi significativi sono in USA l'area della San Francisco Bay e l'area di Boston (Mass) che hanno creato un robusto e diversificato sistema interattivo in rete (hub) da cui sono nate grandi realtà imprenditoriali con inedite forme di collaborazione fra imprese diversificate per funzioni. In Italia si menziona il Centro Ricerche Oncologico di Nerviano, ora NMS (il più importante centro di ricerca italiano e il più importante centro di ricerca oncologico privato europeo con 600 dipendenti), facente parte della Rete Oncologica Lombarda (ROL) insieme ai più importanti centri di Ricerca pubblici lombardi, all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Altri centri biotech di eccellenza sono: European Molecular Biology Laboratory (EMBL) specializzato in Genomica e bioinformatica; l'Istituto europeo di bioinformatica (EBI), il più grande deposito in Europa di dati di sequenze geniche non proprietarie; l'EMBL Hamberg, che usa fasci di radiazione di sincrotrone per identificare la struttura delle proteine; The Sanger Centre e il Celera Genomics importanti contributori allo sviluppo dell'HGP; Incyte Pharmaceuticals Inc.1 uno dei più grandi e più sottoscritti database proprietari di linee per la biologia strutturale molecolare. Dal punto di vista tecnologico lo screening ad alto rendimento (HTS), la chimica combinatoria, lo screening e simulazioni in silico sono le tecniche di ampia diffusione per la ricerca di nuovi composti molecolari verso target bio-

chimici. Entrambe le attività dipendono da un elevato grado di ricerca online e di automazione robotica. Si stima che la scoperta di nuovi farmaci derivati da scoperta di lead attivi direttamente dal sequenziamento genetico aumenterà dal 10% di oggi al 50% nel prossimo decennio in accordo con le previsioni delle case farmaceutiche.

9.5 Bioinformatica e banche dati

I database differiscono in base al tipo di informazioni memorizzate e alle limitazioni di accesso imposto dai proprietari delle librerie. I repository possono consentire un accesso gratuito o sono consultabili solo a clienti autorizzati. I dati stessi sono provenienti da una vasta gamma di percorsi tra cui letteratura scientifica, brevetto, applicazioni e da sequenze genetiche inviate direttamente dai ricercatori. Rispetto al tipo di informazioni memorizzate, le basi di dati biologici sono dedicate alla memorizzazione di entrambe le sequenze di acido nucleico (DNA e RNA) ed alle informazioni sulla sequenza proteica. Alcuni dei più grandi database di acidi nucleici sono elencati nella colonna di sinistra della Tab. 9.1. Le basi di dati sulle proteine sono importanti nel prevedere le sequenze di proteine prodotte dal DNA ed assicurano che le sequenze derivate corrispondano al DNA originale. Per alcune librerie, è stato concesso l'accesso gratuito, fra le più conosciute si citano l'Istituto europeo di bioinformatica e la Genbank (USA) sviluppata sotto gli auspici del Progetto Genoma Umano (HGP).

Cockburn e Henderson (2001) hanno utilizzato i dati delle 10 maggiori imprese per esaminare le economie di scala e di scopo nella fase di sviluppo clinico della pipeline. La scala viene misurata dall'investimento totale nello sviluppo della società e riferita al numero di programmi di ricerca finanziati con fondi mediamente di almeno 1 milione di dollari l'anno. La ricerca ha evidenziato ricavi in ambito di sviluppo e benefici di scala all'interno di una specifica applicazione terapeutica, ma nessuna evidenza di economie di scala tale da poter generalizzare vantaggi derivanti dalla dimensione d'impresa. Questo risultato suggerisce che sono le strategie d'impresa in un dato contesto produttivo, piuttosto che l'ampiezza delle attività di sviluppo a spiegare i tassi di successo e le relative economie di scala. Inoltre, poiché gran parte degli effetti della variazione di scala e di scopo sono all'interno delle imprese nella misura in cui crescono nel tempo, piuttosto che tra le imprese, gli effetti di scala possono essere influenzati da cambiamenti tecnologici specifici di un dato settore e non hanno un effetto generalizzato. Le interazioni di network hanno una importanza economica in quanto costituiscono una conoscenza organizzata che ha valore solo in uno specifico contesto (Nightingale, 2004) e genera economie di scala perché l'effetto della conoscenza che circola nel network è superiore alla somma della conoscenza detenute dalle singole imprese.

Tabella 9.1. Banche genetiche proprietarie e non proprietarie

Nucleic Acid Sequence Databases	Protein Sequence & Structure Databases
Proprietary	Proprietary
GENESEQ (Oxford Molecular) Derwent (Patent Database) Incyte Genetics The Institute for Genomics Research (TIGR) Human Genome Science (HGS) Celera Inc.	OMIGA & MacVector (Oxford Molecular) Incyte Genetics Merck Human Genome Sciences (HGS)
Nonproprietary	Nonproprietary
European Bioinformatics Institute (EBI) of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) GenBank at the US' National Centre for Bioinformatics (NCBI) DNA Databank of Japan (DDBJ) GDB (Genome Database in Toronto) Genecards (Israel) OMIM (DAN sequence / clinical description and gene variants)	Protein Data Bank (PDB) of the Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) in the US EMBL (Heidelberg) Structural Classification of Proteins (SCOP) CATH SWISS-PROT (using EMBL & EBI DNA sequence data) GenPept (using US GenBank DNA sequence data)

9.6 Nuove frontiere di sviluppo biotech: big data e intelligenza artificiale

Lo sviluppo teorico e sperimentale delle biotecnologie è in larga parte imputabile agli sviluppi della bioinformatica (consultazione di banche dati, big data, HTS per grandi esperimenti, uso di intelligenza artificiale ed algoritmi, robot e simulazioni in silico). Questi progressi hanno allargato le possibilità di accesso e di elaborazione di dati funzionali alla scoperta di nuovi farmaci. Le analisi robotizzate su milioni di molecole, usando tecniche di sequenziamento genomico, spettrometria di massa, metabolomica e trascrittomica, fenotipizzazione, studi e sperimentazioni cliniche, database sanitari hanno prodotto informazioni utili a studiare i legami lead-target, a generare nuove ipotesi da sottoporre a verifica sperimentale (efficacia e tossicità associati ai farmaci). Nel 2017 Jean Louis Reymond dell'Università di Berna ha pubblicato una "mappa" di molecole contenute in una banca dati di 166 miliardi di composti organici chimicamente realizzabili fino a 17 atomi definita Gdb-17, consultabile con un algoritmo veloce da lui sviluppato in soli tre minuti[17]. Altri approcci hanno superato il modello procedurale tipico della pipeline farmaco, utilizzando algoritmi di inferenza per nuovi candidati farmaci senza aver prima definito il target terapeutico, un approccio decisamente più radicale, che si basa sulla ricerca di corrispondenze di legami fra molecole e specifiche proteine. Conoscere la natura dei composti, le loro caratteristiche ed i diversi tipi di legame, rappresenta un metodo di apprendimento definito "deep learning" svolto secondo un a un processo gerarchico decisionale che "insegna" all'algoritmo a

[17] Un caso: il gruppo è partito da una molecola che lega il recettore nicotinico dell'acetilcolina, utile nell'ambito dei disturbi che riguardano il sistema nervoso o la funzione muscolare ed ha selezionato una prima lista di 344 composti correlati fra i quali ne ha sintetizzati due potenzialmente attivi come lead.

categorizzare i dati disponibili su diversi livelli di rappresentazione, a partire dai concetti più semplici, per poi salire lungo una linea gerarchica fino a costruire modelli più complessi. Un ulteriore progresso è rappresentato dall'uso di metodi di intelligenza artificiale (IA) per progettare nuove molecole "in silico" individuando nuovi candidati farmaci da sinterizzare in laboratorio (MIT) con largo impiego di bioinformatica. I "generative adversarial network" sviluppati ad Harvard sono una classe di algoritmi in grado di utilizzare l'intelligenza artificiale nei processi di apprendimento automatico applicati anche nella ricerca di nuovi farmaci candidati fra quelli non ancora inclusi nei database esistenti[18]. Questi progressi hanno mutato le procedure sperimentali eseguite sequenzialmente, su scala umana, integrandole con selezioni ex ante di proteine ed esperimenti automatizzati e massivi eseguiti in parallelo con processi computerizzati eseguiti con metodi di intelligenza artificiale e simulazione su grandi masse di dati estratti da banche dati. Il cambiamento di metodologia è evidente: dai metodi praticati negli anni '80 sviluppati principalmente sulla biologia empirica "umida", si è passati a metodi bio-informatici di progettazione sperimentale, usando l'approccio "in silico". Questo cambiamento di approccio ha imposto metodologie più teoriche, dirette all'approfondimento dell'analisi spaziale delle molecole, dei loro rapporti con i liganti ed è stata allargata l'interdisciplinarietà della ricerca con crescente interazioni fra medici, biologhi e clinici che operano in strutture sanitarie (Gilbert, 1991; Meldrom, 1995). Recentemente sono stati sperimentati algoritmi di IA per scoprire nuovi antibiotici attivi ad ampio spettro ed efficaci anche su batteri del tipo mycobacterium tubercolosis resistenti ai normali trattamenti. L'algoritmo, addestrato su 2300 molecole con proprietà antibatteriche note ha imparato a riconoscere gli aspetti rilevanti ed in automatico ha scansionato milioni di molecole per scoprire quelle più efficaci ai trattamenti antibatterici (Collins, 2019). I test sui topi hanno evidenziato l'efficacia della halicilina assieme ad altre otto molecole, un antibiotico diverso da quelli attualmente conosciuti per struttura e meccanismo d'azione. Questo approccio apre la strada alla scoperta più rapida ed efficace di nuovi antibiotici.

[18] Negli ultimi anni aziende farmaceutiche come Abbvie, AstraZeneca, Astellas, Boehringer Ingelheim, Evotec, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Janssen Pharmaceutica, Sanofi, Genentech, Servier, Sumitomo Dainippon Pharma, TakedaTakeda, Santen Pharmaceuticals hanno stipulato collaborazioni con realtà note nell'ambito dell'intelligenza artificiale per lo sviluppo di nuove linee terapeutiche e di ricerca per nuovi target biologici e nuovi composti in diversi ambiti di ricerca, da quello oncologico, alle malattie infettive, malaria in primis, fino alle malattie rare. GSK è considerata tra le più attive società farmaceutiche nell'applicazione della intelligenza artificiale ai processi di scoperta dei farmaci, avendo istituito una specifica unità interna denominata "Medicines discovered using artificial intelligence" grazie alla collaborazione con diverse startup. La partnership con Exscientia in particolare ha l'obiettivo di scoprire nuove e selettive piccole molecole per un massimo di dieci target biologici correlati a diverse malattie. La collaborazione con Insilico intende identificare nuovi target biologici e nuove vie molecolari. GSK fa anche parte del consorzio pubblico-privato Atom che impiega l'intelligenza artificiale per accelerare i processi di R&S dalla fase di identificazione del target biologico alla disponibilità del farmaco per il paziente in meno di un anno.

9.7 I costi della sperimentazione

Questi cambiamenti nelle metodologie sperimentali hanno delle ricadute sui costi nella fase di R&S; procedure automatizzate di analisi a largo spettro hanno permesso di distribuire i costi fissi su diverse linee di ricerca e su campioni allargati (Chandler, 1990). L'aumento dei costi fissi ha contribuito ad organizzare la divisione del lavoro in modo tale che le attività che richiedono maggiore investimento in costi fissi siano sfruttate in modo ottimale fino al raggiungimento della DOM. Le imprese impegnate in multi-esperimenti sono in grado di conseguire economie di scala e migliorare la velocità di scoperta farmaci. Ciò ha permesso di migliorare l'efficienza della R&S, di aumentare la capacità di utilizzo degli impianti e di ridurre i rischi nelle varie fasi dello stadio di sperimentazione preclinica e clinica. Questo progresso ha richiesto un apparato di ricerca imponente che poche imprese sono in grado di disporre. Sebbene i costi fissi siano elevati nelle prime fasi di sviluppo del farmaco, le DBF li possono trasferire ai GGF con accordi che rendano profittevole la collaborazione fra le imprese o affrontarli direttamente tramite i venture capitalist. L'evoluzione della R&S ha comportato rilevanti implicazioni organizzative degli esperimenti: la migliore comprensione delle relazioni fra la struttura chimica del farmaco ed attività biologica ha consentito di finalizzare meglio la sperimentazione del farmaco (economie di scala) ed ha consentito altresì di raggiungere economie di scopo con la scoperta di proprietà alternative del composto sotto investigazione. Imprese chimiche di grandi dimensioni e diversificate come prodotti hanno iniziato ad abbandonare le attività di business specializzate nel solo settore chimico per potenziare le linee sperimentali di R&S nel settore farmaceutico, potenzialmente più remunerativo sfruttando le interdipendenze fra i due settori. Negli anni '80 il modello manageriale di un grande numero di imprese farmaceutiche era basato sulla integrazione FIPCO. Questo modello ha prodotto pochi farmaci ma ha alimentato un giro d'affari di miliardi di dollari (blockbuster o unicorno). Negli anni '90 questo modello organizzativo ha iniziato a declinare per la saturazione del mercato e la scarsa produttività del modello biotech. Occorrevano circa 400 milioni di dollari all'anno per sostenere le spese di sviluppo del farmaco ed ogni impresa doveva produrre tre nuovi farmaci/anno per assorbire i costi e realizzare i profitti pianificati. L'impresa doveva mettere in sperimentazione nella fase clinica ogni anno circa 60 farmaci target e circa 20 farmaci candidati da immettere nella fase successiva. Questa strategia si è rivelata difficilmente sostenibile sotto il profilo economico-finanziaria, per cui le imprese si hanno scelto un modello diversificato di strategia innovativa complementare ad altre imprese e progetti di ricerca in grado di sfruttare le economie di scala e scopo (Drews, 2000; Nightingale, 2000).

9.8 Nuovi target: dall'analisi del singolo gene alla sperimentazione in silico

La correlazione fra la sequenza genica e la codifica delle proteine implica la conoscenza del processo biochimico che guida l'espressione genica delle proteine. Questo argomento è studiato dalla proteomica, una branca della biologia molecolare che si occupa dell'insieme di proteine espresse dal genoma di un organismo vivente (a volte indicato come genomica strutturale o genomica funzionale) della caratterizzazione rispetto a struttura, funzioni e attività. I 20.000-30.000 geni del genoma umano, sono responsabili della sintesi di un numero di proteine stimato fra 500.000-1.000.000 (rapporto da 25 a 33 proteine per gene) quindi non esiste un rapporto univoco fra gene e proteina sintetizzata, ma esistono possibili interazioni fra geni ancora da chiarire. Si stima che dei circa 30.000 geni del genoma umano, soltanto una frazione limitata, compresa tra 3000 e 10.000, sia correlabile a processi patologici. Lo studio delle relazioni fra genoma e proteoma iniziato col progetto HGP è tuttora in corso per chiarire il ruolo biologico dei geni e questa conoscenza è necessaria per progettare farmaci più efficaci o per la nutraceutica. Sono note oltre cento modificazioni biochimiche post-traduttive causate dai processi di fosforilazione e glicosilazione. Le aspettative sulla genomica come scienza per accelerare la scoperta di farmaci mirati a specifiche patologie correlabili alla funzionalità dei geni si è rivelata finora ancora in una fase pionieristica. La struttura e la funzione delle proteine sono condizionate anche dalla espressione genica che dipende dalla natura e dallo stato delle cellule e da fattori ambientali la cui incidenza varia con l'individuo. La fase attuale di scoperta biotech è caratterizzata da un approccio inferenziale i cui risultati sono fortemente condizionati dalle numerose prove di laboratorio richieste per ottenere un composto che funzioni efficacemente come farmaco, L'organizzazione sperimentale di laboratorio è mutata con le tecniche HTS robotizzate che lavorano al ritmo di 24h/7gg a settimana per testare l'attività biologica di milioni di molecole in diverse combinazioni verso migliaia di target usando le tecnologie disponibili dalla combinazione fra genomica, proteomica, chimica combinatoria, HTS e bioinformatica. La chimica combinatoria è in grado di produrre milioni di composti privi di attività biologica o non efficaci verso il target. I progressi compiuti nella conoscenza delle funzioni dei geni e la disponibilità di librerie hanno consentito il passaggio dall'analisi biochimica tradizionale a livello proteico al metodo di clonazione posizionale a livello di gene responsabile della espressione metabolica. Sono state create mappe e database di genomi a risoluzione aumentata e sono state fornite le basi per analisi in silico e per SNP (single nucleotide polyphormism) responsabili di complesse patologie di interesse per l'industria farmaceutica. I GGF (vedi Millennium) hanno costruito la loro attività di business cedendo licenze sulle loro scoperte di funzionalità di geni su

piattaforme e similmente Celera e Human genomic Science hanno venduto il diritto di accesso ai loro data base genomici. Questi gruppi hanno potenziato il loro business integrando verticalmente altre DBF impegnate nella ricerca con creazione di piattaforme in grado di sviluppare business, sempre più attrattive per il mercato azionario e per i venture capitalist continuamente alal ricerca di nuove opportunità. L'importanza dell'intervento pubblico si evince dalle conoscenze di base generate da queste ricerche non ancora in grado di produrre potenziali terapie pronte per la commercializzazione. Il completamento del progetto di sequenziamento del genoma umano è stato realizzato con sviluppi sperimentali eseguiti in parallelo usando apparecchiature di sequenziamento automatizzate, in modo simile a quello utilizzato nell'identificazione e nella ottimizzazione dell'azione dei farmaci. I dati sperimentali ottenuti vengono utilizzati per interrogare, mediante specifici programmi bioinformatici (MASCOT, Ms-Fit, ProFound), le banche dati proteiche, genomiche ed ESTs (expressed sequence tag), per ottenere informazioni "a priori" sulle proprietà di specifiche proteine. L'interpretazione dei dati ottenuti mediante l'uso della spettrometria di massa rappresenta un altro passo fondamentale della proteomica che hanno come principali obiettivi l'identificazione del maggior numero di proteine presenti nella miscela analizzata e le loro proprietà. Le due tecniche che hanno realizzato progressi fondamentali nella proteomica sono: l'elettroforesi con gel 2d e la spettrometria di massa integrate da HTS che hanno permesso di accelerare la scoperta di lead con proprietà promettenti contro un bersaglio target di farmaco. La riduzione più rilevante dei costi si verifica nello stadio iniziale con l'inizio della sperimentazione dei possibili hit. Con queste tecnologie bioinformatiche è possibile ridurre cospicuamente il tempo dedicato alla ricerca di lead attivi, o nella riduzione dei pazienti nelle tre fasi dello stadio clinico, o nei tempi richiesti per la determinazione delle sequenze nucleotidiche dei genomi. Il sequenziamento di altri genomi, utilizzati in modelli di ricerca preferiti come il topo e la mosca della frutta sono utili per stabilire delle identità fra geni umani e di altri soggetti più facili da trattare in ambito sperimentale con tecnologie di sequenziamento rapido disponibili a molti gruppi di ricerca ed applicate ad una varietà di sistemi biologici di piante ed animali. In questo ambito elevati costi fissi sono stati ridotti usando queste tecnologie in grado di procurare economie di scala e scopo diversificando i prodotti diversi come marker genetici, cloni, dati sperimentali salvati in data base accessibili per la sperimentazione in silico a basso costo e ottimizzando le dimensioni degli esperimenti. Queste innovazioni rappresentano il progresso nel processo di industrializzazione del sequenziamento la cui produttività è ulteriormente aumentata in anni più recenti con la messa a punto del sequenziamento in parallelo. Il sequenziamento automatizzato già in atto da tempo ha incrementato la velocità nella individuazione dei lead attivi e l'accelerazio-

ne della velocità di esecuzione dell'esperimento e della scala dimostrano le potenzialità di sviluppo della ricerca industrializzata. Con le prime tecnologie si riusciva a sequenziare 3 o 400 paia di basi al giorno, nel 1999, un intero genoma veniva sequenziato ogni sei settimane al ritmo di circa un migliaio di paia di basi al secondo, quindi con un incremento di produttività di circa 1,5 milioni (Sudbury, 1999).

9.9 Tecnologie bio-informatiche

Le tecnologie di chimica combinatoria, HTS-robotizzato e l'aumento esponenziale dei pazienti sottoposti a trattamenti sperimentali hanno aumentato la quantità di dati sperimentali da esaminare. Altre tecnologie come la spettrometria di massa e la cristallografia a raggi X usate per determinare la struttura delle proteine e la generazione di dati nucleotidici e SNP dalle ricerche di genomica hanno contribuito alla crescita esponenziale di dati come possibile fonte d'informazione nei settori farmaceutico e biotecnologico. Ciò ha determinato uno sviluppo crescente di algoritmi bio-informatici per l'archiviazione e la consultazione dati da librerie genetiche, utilizzate nella sperimentazione in silico. Con risparmi di tempi, costo e riduzione di insuccessi dovuti all'approccio euristico, la sperimentazione in silico ha consentito di generare informazioni utili, simulare interazioni complesse tra target e lead[19] in via sperimentale e tra tutte le proteine coinvolte in attività biologiche complesse all'interno dell'essere vivente senza uso di cavie. L'IBM ha messo a punto un supercomputer con capacità di vari petaflop (10^6 giga) per affrontare i problemi complessi della configurazione spaziale delle proteine ed altri programmi di ricerca rivolti a individuare modelli di struttura proteica e genomica strutturale. Il metodo inferenziale della chimica farmaceutica consisteva nell'esaminare le relazioni quantitative fra struttura ed attività (QSAR); con l'analisi statistica di grandi popolazioni si è aumentato le probabilità di scoperta di nuovi hit. Nella ricerca di hit efficaci è necessario esaminare un numero esorbitante di combinazioni: sono possibili fino a 10^{180} combinazioni e 10^{18} possibili farmaci; raggruppare molti milioni di composti è impraticabile dal punto di vista economico e industriale ed è pertanto necessario delimitare il campo della chimica combinatoria. Tale campo viene delimitato da "descrittori", con proprietà fisiche note ai composti marker simili a farmaci ed è necessario un compromesso fra la qualità dei descrittori ed il costo computazionale. Chandler (1994), ha studiato il PT biotech dal punto di vista delle economie di scala generate dalla diffusione di database computerizzati nell'uso della progettazione e nell'interpretazione degli esperimenti. La Tab. 9.2 riassume le caratteristiche di queste innovazioni e mostra come sono cambiate

[19] Vedi Appendice 2.

le tre fasi del ciclo di progettazione sperimentale: (i) ipotesi, (ii) verifica sperimentale, (iii) apprendimento cognitivo e modifica delle procedure alla luce di nuove evidenze. La prima riga mostra come ogni fase sia passata dall'essere eseguita su scala laboratoriale di singoli esperimenti ai processi di produzione di massa. La seconda riga mostra come all'aumento del numero esponenziale di test si sia accompagnato una estensione della popolazione di possibili composti. L'ultima riga dimostra come le economie di scala si siano accompagnate agli sviluppi della robotica e all'automazione del laboratorio contribuendo ad aumentare di circa 30 volte la produttività dell'analisi sperimentale e nella stessa proporzione il numero dei lead potenziali farmaci nella linea sperimentale scelta e in altre linee sperimentali e riducendo il numero dei lead non performanti da escludere.

Tabella 9.2. Cambiamenti tecnologici ed implicazioni sulla scala degli esperimenti

	Implicazione		
Cambiamento tecnologico	Risultati: da singoli campioni a popolazioni di composti	Test e accumulo dati sperimentali trattamento dati	Modifica dei processi di apprendimento cognitivo
Da esperimenti singoli a tecnologie di massa (HTS)	Passaggio da esperi-menti singoli della "wet biology" alla automazione della chimica combinatoria e HTS spettrometria di massa, esperimenti in parallelo, cristallografia raggi X, uso della bioinformatica e statistica nella verifica degli esperimenti	Da test di composti su soggetti singoli ad analisi in vitro a livello biomolecolare con tecniche HTS e passaggio automatizzate in parallelo dallo studio del gene al genoma	Da analisi intuitive di similarità all'analisi mirata attraverso conoscenze delle scienze omiche), al trattamento dati con supporti della visual 3D e studi su popolazioni di composti
Dimensioni di scala	Dal beker a micro e submicro test da singoli a miscele di composti	Da 96 a 384 a 864 a 1536 a 3456 composti per piastra; velocità: 190 mila composti verificati in poche settimane rispetto ai due anni delle precedenti procedure	Da esperimenti su singole molecole all'analisi statistica delle popolazioni tramite esperimenti di milioni di casi
Automazione	robotica, automatizzazione, IA, standardizzazione della sintesi dei composti e controllo di qualità	I robot lavorando 24 ore/giorno aumentando di n volte le potenzialità di analisi	Uso di visual 3d e simulazioni spaziali per comprendere la reattività dei punti di connessione proteine-ligandi ed uso della statistica per esplorare le proprietà biologiche di popolazioni di composti.

9.10 Sperimentazione in silico

Il cambiamento della strategia di ricerca biotech si evidenzia col passaggio dall'analisi delle proteine all'analisi di popolazioni di geni (genoma) che governano la codifica delle proteine attraverso lo scambio informativo DNA-mRNA-tRNA. Sebbene più complicato rispetto al metodo della chimica combinatoria si trovano forti analogie fra la chimica e la biologia. Lo sviluppo della sperimentazione in silico, è avvenuta col passaggio della ricerca dal "metodo candidato" alla "genetica inversa" a metà degli anni '80. Con la "genetica inversa" il ricercatore usava una densa mappa di marcatori del genoma su una buona caratterizzazione clinica (tipica delle malattie causati da difetti di un singolo gene) confermata dall'analisi statistica della correlazione significativa fra marcatori genetici e patologia. Le biotecnologie hanno aperto nuove vie sperimentali allo studio delle interazioni fra grandi molecole (proteine) e target.

I risultati sperimentali sono stati ulteriormente potenziati con il supporto di analisi complementari svolte su dati estratti da banche dati, usati per eseguire simulazioni confermative sulla linea sperimentale scelta, verificate da test statistici. L'enorme quantità di dati generati da queste metodologie (un singolo laboratorio può produrre più di cento gigabyte di dati al giorno) ha richiesto lo sviluppo di algoritmi informatici il cui compito è provvedere alla archiviazione ed alla analisi di dati che a loro volta hanno introdotto cambiamenti sostanziali nelle metodologie di impostazione degli esperimenti. Queste grandi molecole vengono realizzate tramite processi biotecnologici e sono perciò descritte come "agenti biologici", prodotte da cellule ospiti di un organismo vivente, come batteri, lieviti o cellule animali, in vasche di fermentazione di ampie dimensioni. Le proteine vengono quindi separate e purificate ed utilizzate per studiare le interazioni con il target. Centinaia di migliaia di molecole (hit) vengono sperimentate per individuare i "composti guida" (lead), che soddisfino i target attraverso un laborioso processo di screening (vedi appendice 2). I chimici intervengono alterando le molecole dei "lead" selezionando, aggiungendo o eliminando elementi reattivi. In questo modo si genera una gamma di molecole leggermente diverse dall'originale, modificate per migliorarne o variarne gli effetti con il contributo di tecnologia computerizzata. La moderna tecnologia robotica e le procedure di screening "ad alte prestazioni" (HTS) consentono di esaminare le proprietà di milioni di molecole in tempi brevi. Tuttavia, il decorso biologico della malattia è estremamente complesso e differente da individuo a individuo ma fortunatamente i possibili processi biologici coinvolti sono limitati dalle combinazioni chimiche e dalla ridondanza evolutiva che vincola le possibili alternative a causa delle rigide condizioni di simmetria che governano la relazione tra i geni e i peptidi costituenti le proteine. I modelli murini sono utili allo scopo: andando indietro nel tempo si possono evidenziare analogie metaboliche fra uomo e topo quindi questo sog-

getto viene utilmente usato come modello sperimentale con correzioni genetiche "ad hoc" per testare talune patologie. Questa sperimentazione ha un fondamento genetico: le sequenze simili di alcuni geni in diverse specie nella sintesi proteica e le funzioni svolte dalle proteine possono suggerire le cause biologiche di patologie e individuare target per interventi terapeutici mirati. (Gelbert e Gregg, 1997). Per produrre farmaci è necessaria la comprensione delle funzioni del gene ampliate con le tecnologie HTS ed archiviate in data base accessibili ai ricercatori. Sebbene la correlazione fra gene e proteine sia supportata da un numero rilevante di osservazioni empiriche, queste conoscenze non hanno ancora avuto un impatto significativo sulle ricerche mediche a causa della variabilità di risposta dei pazienti al trattamento. Nondimeno ci sono state degli sviluppi su due aree della ricerca medica: i) sviluppo di nuovi metodi di ricerca basati sulla combinazione di tecnologie fra cui sequenziamento rapido dei geni, chimica combinatoria, ingegneria genetica, gestione massiva dei database; ii) migliore comprensione dei metabolismi proteici caratterizzanti le malattie ad un livello più fondamentale. La migliore comprensione del funzionamento del gene si scopre con la sua rimozione, la sua clonazione e l'inserimento in un organismo modello per osservarne il funzionamento. Questo comporta la realizzazione di soggetti transgenici in cui la ricombinazione casuale tra il vettore artificiale e il genoma del soggetto viene utilizzata per generare animali knock-out, dove il gene viene rimosso, o animali "transgenici", dove il gene malato viene inserito nel genoma dell'animale. Gli animali vengono poi analizzati per osservare gli effetti su vari tipi di tessuti. L'uso di animali transgenici, nella esplorazione delle conseguenze dei knock-out dei geni e la capacità di sfruttare la ridondanza evolutiva e l'utilizzazione di sequenze simili ha permesso ai biologi medici di costruire modelli per prevedere la evoluzione biochimica delle malattie e trovare nuovi trattamenti terapeutici. Ulteriori progressi nella comprensione multifattoriale del ruolo delle popolazioni di geni nella malattia è stata effettuata con uso di modelli statistici per analizzare il funzionamento dei geni nelle malattie poligenetiche. Lo sviluppo di queste nuove tecnologie genetiche ha prodotto una svolta sostanziale nella ricerca: nei primi anni '90 il problema principale della R&S farmaceutica consisteva nel trovare obiettivi, mentre alla fine degli anni '90 il problema principale era decidere quale fra le centinaia di potenziali obiettivi fosse il più performante nell'individuare il target desiderato, riducendo cospicuamente i risultati non desiderati.

9.11 Genomica, bioinformatica ed economia in agricoltura

L'agricoltura è un settore dove si stanno applicando numerose innovazioni frutto di ricerche svolte in diverse aree scientifiche per migliorare la produttività di piante ed animali, garantire la eco-sostenibilità dei sistemi produttivi agricoli, la salubrità dei prodotti con applicazione di principi di economia circolare. Con

la genomica sono state sviluppate tecnologie in grado di produrre significativi incrementi di produttività alle attività zootecniche e vegetali; le sequenze del genoma hanno fornito elementi informativi utili ad identificare specie e varietà d'interesse economico. Sebbene la lettura del genoma delle piante sia ancora ostacolato da frequenti ripetitive regioni e poliploidie, i progressi nelle tecnologie di sequenziamento con strumenti bioinformatici hanno permesso rapidi progressi consentendo per esempio la lettura del genoma del riso nel 2005 e dei maggiori cereali, il genoma del cetriolo usando tecniche di sequenziamento rapido di nuova generazione (NGS). Nel 2013 sono stati sequenziati 55 genomi vegetali, sviluppando tecnologie di sequenziamento di terza generazione in grado di eseguire letture di lunghezza superiore a 10 kb. Oggi sono disponibili oltre 260 genomi nucleari di piante terrestri disponibili sulla banca dati GenBank. Lo sviluppo di nuove varietà colturali tradizionalmente era eseguita su cicli di selezione ed incrocio fenotipici, che generavano genotipi superiori attraverso la ricombinazione genetica. Essendo ora disponibili sequenze di genomi, geni e le varianti genetiche riferibili ai tratti agronomici, si possono identificare ex ante le sequenze dei geni che identificano le potenzialità espresse di individui animali o vegetali. La genomica svolge un ruolo sempre più importante in tutti gli aspetti dell'allevamento delle colture, come la mappatura quantitativa dei caratteri (QTL) e gli studi di associazione a livello del genoma (GWAS-Genomic wide association studies), in cui il sequenziamento genomico delle popolazioni di colture può consentire la interpretazione a livello genico della variazione agronomica. Ad esempio, i progressi compiuti nella ibridazione basata sulla genomica consentono l'identificazione della variazione genetica nelle specie di colture, che può essere applicata per produrre colture resistenti al clima, ad attacchi di insetti; tramite la conoscenza sulle varianti genetiche all'intero del genoma si possono abbreviare i tempi occorrenti per la ricerca selezione-incrocio. Nella fattispecie, la tecnica GWAS si basa su popolazioni naturali, fornendo una risoluzione più elevata per identificare eventi multipli di ricombinazione ed esplorare le variazioni naturali associate alle differenze fenotipiche. GWAS sfrutta lo squilibrio del legame per rilevare i collegamenti tra genotipo e fenotipo nelle specie di colture, ottenendo una risoluzione di mappatura più elevata rispetto ad altre analisi. Se l'obiettivo dell'allevatore è un'analisi esplorativa per identificare una vasta gamma di derivazioni genomiche, GWAS è la tecnica preferita. GWAS è stata applicata per colture come riso, soia, mais, grano e colza nella ricerca del genoma più performante. Attraverso un GWAS di mais, è stata rivelata l'architettura dei tratti fogliari e si è scoperto che la variazione dei geni delle ligule può indurre la formazione di foglie verticali utili per trattenere l'acqua. I progressi negli strumenti bioinformatici offrono ulteriori opportunità per perfezionare gli studi GWAS. Ad esempio, PLINK è uno software bioinformatico ampiamente utilizzato per GWAS, che utilizza un'analisi di regressione standard per associare statisticamente i genotipi alla espressione fenotipica.

9.12 Il supporto della bioinformatica alla ricerca genomica: banche dati e programmi

La bioinformatica consente di elaborare informazioni da banche dati genomiche per gli approfondimenti funzionali sui genomi delle piante. Sebbene l'assemblaggio del genoma, l'allineamento delle sequenze e le varianti facciano parte della ricerca bioinformatica standard, quando si analizzano i dati di sequenziamento, gli algoritmi richiesti non sono banali ed esistono diversi approcci computazionali concorrenti a diversi livelli di approssimazione. Per l'allineamento dei dati di sequenziamento di terza generazione, molti strumenti sono stati sviluppati per letture brevi, ma non sono adatti all'allineamento di letture lunghe. Una sfida per gli strumenti di assemblaggio e allineamento consiste nel combinare diversi tipi di dati come letture brevi e lunghe per ridurre l'impatto delle distorsioni. Analisi a valle come analisi genomiche comparative, (varianti e GWAS) possono fornire informazioni complete per facilitare il miglioramento produttivo dei soggetti analizzati. Il software progettato per eseguire GWAS si può applicare a modelli di varia complessità per interpretare gli effetti della struttura della popolazione. Sebbene vi sia una vasta gamma di strumenti disponibili per estrarre i genomi e i dati delle varianti, l'elaborazione di quantità crescenti di dati genomici e la selezione delle analisi appropriate è anche una delle principali sfide affrontate dai ricercatori nella genomica delle colture. L'adattamento dei database delle colture esistenti come GrainGenes e Gramene nonché lo sviluppo di nuove basi di dati come Wheat Information System (WheatIS) esprimono gli sforzi per creare database accessibile agli esperti di genetica migliorativa.

9.13 NGS - Sequenziamento di 3ª generazione del genoma di colture vegetali

Con le NGS, il sequenziamento del genoma è diventato una tecnica standard in molte discipline della biologia vegetale. Tuttavia, ci sono importanti limiti causati da imprecisioni nell'allineamento di elementi ripetitivi, che porta a combinazioni di bozze genomiche altamente frammentate e complica lo studio delle varianti strutturali. Il sequenziamento di terza generazione, fra cui si citano: Illumina short read, il metodo della singola molecola di Pacific biosciences (PacBio) con sequenziamento in tempo reale ed il sequenziamento di Oxford Nanopore Technologies (ONT), che hanno consentito di allungare le letture genomiche. Questi metodi aiutano a generare assiemi "de novo" di interi genomi di alta qualità, usando le regioni complesse di scansione che richiedono livelli elevati di frequenze ripetute chiarendo il significato delle sequenze ripetute e di altre varianti strutturali. Un'analisi più approfondita del genoma permette di scoprire la correlazione fra geni ed espressione agronomica, di determinarne la

posizione e la funzione e sviluppare marcatori molecolari a livello del genoma stesso. Questo consente agli ibridatori di abbreviare e rendere più preciso il loro lavoro di ricerca delle varietà più performanti. Dato che il costo di sequenziamento di terza generazione tende a diminuire, l'applicazione di questi metodi genomici può estendersi ad una gamma più ampia di analisi. La combinazione di tecniche genomiche con tecniche di fenotipizzazione automatizzata può ulteriormente contribuire a migliorare l'accuratezza delle previsioni sugli effetti fenotipici di un dato genoma abbreviando il periodo di sperimentazione. Basato su simulazioni computazionali, si stima che la genomica abbia consentito di ridurre di quattro anni il ciclo colturale dell'erba da pascolo Lolium perenne rispetto all'allevamento tradizionale.

Tabella 9.3. Confronto delle tre principali tecnologie di sequenziamento per la genomica delle colture. Fonte: Haifei Hu,et al (2018).
* I tassi di correzione degli errori vengono calcolati dopo l'applicazione di metodi di correzione che non richiedono informazioni aggiuntive. I prezzi sono espressi in US $.

	Illumina Short Reads (HiSeq)	PacBio (RSII/Sequel)	Oxford Nanopore Technologies (MinION)
Sequencing method	Sequencing by synthesis	Single-molecule	Single-molecule
Average read length	125 bp–300 bp	10–15 kb (up to 100 kb)	10–15 kb (up to 1Mb)
Raw error rate	~0.1%	10–15%	10–38%
Corrected error rate	-	~1%	1–9%
Corrected error rate with short read polish	-	>0.1%	0.1–2.8%
Cost/Gb with library prep *	$30–$45	$240–$900	$160–$250
Applications for crop breeding	Resequencing studies; error correction of long reads	De novo assembly; scaffolding; gap filling	De novo assembly of genomes with long repetitive regions and high heterozygosity, scaffolding; gap filling
References	[11,40–42]	[34,40,43,44]	[45–49]

* Costs are estimates and can vary substantially between sequencing providers.

9.14 Oltre i geni: fattori CIS nella espressione genica nelle colture vegetali

Elementi cis-regolatori (CRE) sono promotori ed esaltatori che regolano l'espressione genica e possono contenere quasi la metà di tutte le varianti dei tratti influenzanti la crescita. Nelle colture, i tratti di domesticazione sono spesso causati da varianti nei CRE. Ad esempio, una mutazione nel riso CRE ha determinato la creazione di una varietà di "slender rice" senza ridurre la resa, riducendo la repressione del gene "grain width 7". Indirizzare il CREs per la riproduzione può essere vantaggioso quando l'obiettivo non è quello di eliminare completamente un gene ma di regolarne l'espressione. Sebbene i CRE non siano espressi come geni, quindi più difficili da studiare, sono asso-

ciati alla cromatina aperta, che facilita il legame con le proteine. Approcci di laboratorio recentemente sviluppati, combinano il rilevamento della presenza di cromatina e l'editing del genoma per consentire la previsione, la validazione e la valutazione funzionale a livello di genoma delle CRE. L'approccio bioinformatici come il conteggio delle lettere tra le diverse sequenze dei promotori e l'analisi della conservazione delle sequenze ha facilitato il rilevamento di elementi CIS-regolatori con crescente corpus di conoscenze sui mammiferi e, in misura minore, sulle piante. Database integrati come il database Plant Cis-Acting Regulatory Elements (Plant CARE) forniscono conoscenze esaustive sulla funzione dei CRE nelle piante. Conoscendo il CRE associato ad un tratto genico, una serie allelica prodotta con genome editing può incidere fortemente sul cambiamento. Ad esempio, usando l'editing del genoma di Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR) / Cas9, Zsogon et al. (2018) hanno ottenuto una varietà di pomodoro ad elevato contenuto in licopene. L'utilità dell'esperimento consiste nella preservazione del potenziale genetico e delle proprietà particolarmente vantaggiose delle varietà selvatiche, ottenendo al contempo una varietà con le caratteristiche più utili per la coltivazione, e il tutto in un tempo molto breve".

9.15 Machine learning (ML)

Questa tecnica bioinformatica è basata su algoritmi che interpretano i dati apprendendo da modelli sperimentali e sviluppando attraverso l'esperienza strategie decisionali di ottimizzazione. Per insiemi di dati di grandi dimensioni, diversi e apparentemente senza un preciso significato come quelli generati dal foto imaging o dal sequenziamento, ML può offrire vantaggi sostanziali rispetto ad altri approcci analitici. Con il ML, gli allevatori possono fenotipizzare efficacemente le piante ed estrarre diversi set di dati per modelli interpretativi sulle associazioni tra sequenze di DNA e tratti genici. Fra le tecniche citiamo la fenotipizzazione delle colture ad alto rendimento che consiste nella misurazione di tratti funzionali o strutturali dal livello cellulare al livello dell'organismo ed è essenziale per gli studi di associazione fra genotipo e fenotipo per il miglioramento delle colture. Lo sviluppo della genomica e delle tecniche di sequenziamento, hanno determinato un aumento della domanda di fenotipi vegetali per aiutare a comprendere meglio la mappatura genica. I progressi nelle tecnologie di misurazione (imaging ad alta velocità e sensori automatici) e ML hanno consentito la diffusione di tecniche di fenotipizzazione robotica ad alta velocità, superando le restrizioni della fenotipizzazione tradizionale manuale, consentendo la rapida generazione di caratterizzazioni fenotipiche in grandi popolazioni. La fenotipizzazione ad alto rendimento richiede la presenza di quattro elementi: rilevamento mediante imaging o

sensori, classificazione dei dati fenotipici, quantificazione e previsione delle caratteristiche basate su modelli o algoritmi specifici. La fenotipizzazione mediante ML è stata applicata nella modellizzazione dello stress e nel monitoraggio delle malattie. È stato sviluppato un metodo di fenotipizzazione ad alto rendimento basato su ML in tempo reale per valutare la gravità della clorosi da carenza di ferro su un totale di 4366 semi di soia provenienti da campioni rappresentativi. Utilizzando l'analisi discriminante lineare (LDA) e algoritmi dell'analisi multivariata, i dati fenotipici raccolti sono stati utilizzati per addestrare le macchine ad elaborare il miglior modello in grado di prevedere la gravità dello stress da carenza di ferro nei semi di soia, utile per misurare in tempo reale la gravità della carenza. La modellazione ML richiede set di dati di grandi dimensioni per la formazione e la costruzione di modelli attendibili. Un piccolo set di addestramento può portare a una previsione statisticamente insignificante e problematica, ma un set di dati di grandi dimensioni può essere costoso e richiede tempo per essere acquisito, poiché le misurazioni sulle colture spesso possono essere eseguite solo una volta per ciclo di crescita. La fenotipizzazione basata su ML ad alto rendimento rimane per ora limitata agli istituti di ricerca ed alle società commerciali. Ulteriore riduzione dell'acquisto e dei costi operativi è necessaria per la creazione di caratteri basati su ML ampiamente utilizzabili in azienda del futuro. L'interferenza degli elementi regolatori nella espressione genica è un campo promettente per identificare elementi precedentemente sconosciuti che interferiscono nel miglioramento delle colture. Basata solo sui livelli di co-espressione genica, una rete regolatoria costruita in silico è limitata perché l'associazione tra geni potrebbe non rispecchiare accuratamente la regolazione genetica condivisa. Di conseguenza, un metodo basato su ML che può integrare vari tipi di segnali regolatori da diverse fonti di dati è diventato popolare per una migliore comprensione della inferenza interattiva delle reti regolatrici genetiche. Ad esempio, analizzando i dati sul legame del fattore di trascrizione, delle sequenze conservate, della espressione genica e dati sulla modificazione della cromatina, si è migliorato la previsione della rete regolatoria trascrizionale in Drosophila melanogaster che coinvolge 300.000 fronti regolatori e oltre 12.000 geni target.

9.16 Modifica del genoma delle colture con tecniche CRISP e bioinformatica

Il breeding è la tecnica usata per ottenere nuove combinazioni di alleli sfruttando la varietà del germoplasma presente in natura o con mutageni chimici o fisici. Questi metodi empirici richiedevano molto tempo per produrre un risultato desiderato perché incapaci di agire con precisione sui tratti genici causa delle mutazioni, alcune delle quali indesiderate da eliminare in più cicli vegetativi con dispendio di tempo e materiali, responsabili del costo elevato

di queste tecniche. La nuova tecnica CRISP/Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) imita il meccanismo di difesa dei batteri che utilizzano le brevi ripetizioni di DNA per riconoscere e distruggere il genoma proveniente da virus. Questa difesa rappresenta una forma di immunità acquisita dai procarioti ed è stato imitato in laboratorio per correggere i tratti genici ed eliminare le mutazioni indesiderate. Il sistema CRISPR / Cas si basa su un RNA guida (gRNA)[20] per indirizzare la proteina Cas ai siti del DNA delegati alla scissione, individuando una sequenza corrispondente di 20 bp e un motivo adiacente protospacer (PAM), che è specifico della proteina Cas utilizzata. La proteina Cas induce una rottura a doppio filamento nel sito di destinazione, consentendo il knock-out genico attraverso mutazioni che si verificano durante l'unione endologica non omologa e il knock-in genico tramite un modello di DNA del donatore e la riparazione diretta dall'omologia. Negli ultimi cinque anni, il sistema CRISPR / Cas è stato applicato in modo efficace in diverse varietà di colture alimentari essenziali e si prevede che avrà un impatto rilevante sulle produzioni agricole. Le restanti sfide degli editori del genoma sono il miglioramento della trasformazione dei protoplasti, l'aumento dell'efficienza del targeting genico mediante la riparazione diretta dall'omologia e l'ottimizzazione degli strumenti bioinformatici per la progettazione del gRNA con minimizzazione degli effetti off-target indesiderati. CRISPR-P è la tecnica genomica fra le più sofisticate scoperte di recente; finora è stato usato per progettare 49 specie di piante, fornendo le analisi della struttura secondaria ed i punteggi di micro-omologia per progetti di ricerca sullo sviluppo genico. Tuttavia, le valutazioni dell'attività gRNA e le ricerche specifiche per progetti knock-in o knock-out disponibili per sistemi modello non di impianto in strumenti come il web server CRISPR-ERA, nonché strumenti di progettazione basati sull'apprendimento come sgRNA Designer non sono ancora disponibili per le piante. Poiché le interazioni tra proteine Cas, gRNA, DNA e cromatina possono differire in una certa misura nelle piante, sarà importante in tempi brevi incorporare queste informazioni negli strumenti di progettazione del gRNA delle piante per uso domestico come il miglioramento della produttività, della qualità, food safety e food security, resistenza a patogeni, malattie insetti, avversità atmosferiche ed altro. Poiché i genomi delle piante sono estremamente ridondanti, può rendere difficile la generazione di gRNA unici per singoli siti target. Nel settore agricolo è necessario progredire nella genomica per sfruttare la ridondanza dei dati genomici di diverse fonti e finalizzare il miglioramento genetico. Per superare tali sfide, è necessario utilizzare nuovi metodi di indagine genetica e strumenti bio-informatici per

[20] Il gRNA) o RNA guida è un tipo di RNA che guida l'inserimento o la cancellazione di residui di uridina in mRNA mitocondriali in protisti kinetoplastea, in un processo noto come RNA editing

individuare i tratti genomici responsabili di manifestazioni fenotipiche desiderate. I costi di gestione di tali tecnologie, dato il loro livello di evoluzione ancora largamente sperimentale, necessitante di molto personale per la messa a punto delle apparecchiature e dei servizi richiesti sono messi a disposizione dell'utenza a costi e per il momento i risultati economici acquisiti non sostengono gli investimenti necessari. Inoltre esiste ancora confusione a livello legislativo se classificare questi prodotti come frutto di manipolazioni genetiche equivalenti a OGM o come prodotti equivalenti alle tecniche tradizionali di miglioramento genetico.

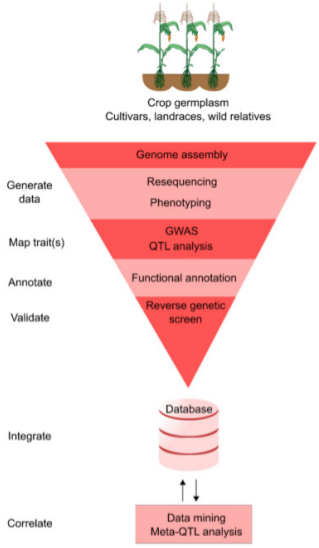


Figura 9.3. Miglioramento genetico mirate alla scoperta di tratti genici con genomica e bioinformatica

9.17 Sintesi del progresso tecnico-scientifico biotech

Alla luce della analisi svolta, i punti più rilevanti da mettere in luce in questa rassegna del progresso biotech sono i seguenti:

1) spostamento da una ricerca per tentativi ad un approccio più scientifico usando la chimica delle molecole non solo come atomi e legami statici ma come configurazione di elettroni e strutture dinamiche tridimensionali. In biologia questo approccio ha suggerito il collegamento fra configurazione spaziale e meccanismi biochimici dell'espressione di geni;
2) integrazione di esperimenti in vivo in vitro con simulazioni al computer. In chimica ciò ha determinato lo sviluppo di applicazioni bioinformatiche per visualizzare come le molecole del farmaco si legano alla proteina con l'uso di database per analizzare banche dati di geni e loro funzioni;

3) crescita dimensionale degli esperimenti: da singoli individui a popolazioni, dal singolo gene a interazioni genomiche. Tale progresso è avvenuto in chimica con l'uso dell'HTS e della chimica combinatoria. In biologia il progresso è consistito nell'uso di vari sistemi biologici ad alto rendimento per comprendere i loro meccanismi biologici, utilizzando informazioni genetiche di popolazioni malate e non malate (per trovare la posizione dei geni), esplorando le somiglianze fra famiglie di geni attraverso le specie (per trovare funzioni simili), ed esplorare popolazioni di geni all'interno di un individuo (per scoprire in che modo i diversi livelli di espressione sono correlabili a diverse caratteristiche biologiche;
4) gli esperimenti sulle popolazioni hanno generato una enorme quantità di dati che hanno imposto lo sviluppo di tecnologie per la gestione di database complessi. In chimica ciò ha richiesto l'analisi statistica per esplorare le somiglianze tra i composti e i database per raggruppare vari "descrittori" nella progettazione degli esperimenti e in biologia sono state sviluppate tecnologie di bioinformatica;
5) i database vengono utilizzati per condurre esperimenti complementari in silico. In chimica questo approccio è sviluppato con uso di database per analizzare a fondo le proprietà di popolazioni di composti per testare e contrastare statisticamente secondo approcci alternativi. In biologia, il cambiamento ha coinvolto la ricerca di geni sui database e l'esplorazione delle loro funzioni collegandoli a geni "simili" in altri ambienti;
6) efficacia delle risposte organizzative e manageriali all'incertezza sistemica del genoma avrà un impatto significativo sulle applicazioni mirate dell'impresa in campo rosso, verde, bianco. Se le grandi aziende farmaceutiche possono "ottimizzare" le interconnessioni che si creano nel sistema di innovazione esaminate e se sono in grado di gestirle per migliorare il rendimento complessivo, allora sono anche in grado di aumentare i loro vantaggi competitivi rispetto le imprese più piccole. Se, tuttavia, la complessità del PT rende difficile coordinarle in modo efficiente all'interno della organizzazione allora le "interdipendenze" di Chandler suggeriscono una specializzazione delle competenze distribuite in rete fra grandi e imprese più piccole DBF specializzate in alcune funzioni di ricerca particolarmente cruciali come la scoperta di nuovi lead. Attualmente un certo numero di imprese biotech organizzate su piattaforme" sono in grado di offrire servizi di ricerca subappaltati, e poiché molte delle nuove tecnologie come i costi di consultazione delle librerie si sono fortemente ridotti si è creato un ulteriore spazio per le DBF di supportare profittevolmente le grandi imprese.

Glossario

A approccio sperimentale per nuovi farmaci

B bioinformatica

C competenze (CBV), computer aided, controllo di agenzia, costi ed economie di scala, Craig Venter, CRISP

D distretto industriale, docking molecolare, DBF, DOM (Dimensione ottimale minima)

E economia circolare, economie di scala, economie di scopo, esperimenti in parallelo

F fattori CIS, forme ibride

G genoma

H hit

I incite human genomic, in vivo, in vitro, in silico

J

K ket

L lead, link

M machine learning, mark up, molecular docking

N nanomateriali, nanotecnologie, nano-dimensioni, nanospore technologiesdNGS

O open data, operazioni di M&A (fusioni ed acquisizioni), outsourcing

P percorsi orientati, petaflop, pipeline farmaco, progetto genoma umano, progressi tecnologici, proprietà spaziali molecole

Q quantification

R ricerca genetica nuovi farmaci, reti trasmissione dati, risorse complementari (RBV)

S soggetti sperimentali murini, umani, scala di sperimentazione, system interactive network, system open data access, stadi e fasi della pipeline farmaco

T target, tutela diritti di proprietà, tipi di tecnologie: abilitanti, computer aided, molecular docking, 3d molecular design, tecnologie di massa (HTS), wet biology, chimica combinatoria, spettrometria di massa, bioinformatica, robot e automazione

U uncertainty vs risk

V vettore virale

Appendice 1. Economie di scala

Le economie di scala sottendono una relazione inversa fra la dimensione o capacità produttiva degli impianti, (imprese o unità di produzione) e costo medio (o unitario) di produzione. Un impianto possiede una propria funzione di produzione (fdp) Q che dipende dai rendimenti dei fattori capitale (K) e lavoro (L) usati nella produzione, pertanto formalmente la fdp è rappresentata da Q = f (K, L). I rendimenti dei fattori crescono per i continui processi di innovazione tecnologica ed organizzativa che caratterizzano le imprese dell'industria biotech. I rendimenti di scala associati alla produttività dei fattori di un singolo impianto sono influenzati dal progresso tecnologico e non sono da confondere con le economie di scala che sono correlabili alle dimensioni dell'impianto. Quindi i rendimenti di scala riguardano una sola fdp e un solo impianto, mentre le economie di scala si osservano confrontando i costi medi di impianti con dimensioni diverse.

Costi: sono l'elemento centrale dell'analisi. Ogni impianto genera due tipi di costi: i costi fissi CF (detti di struttura) ed i costi variabili CV; entrambi i costi sono rilevati per un ciclo produttivo di durata annua.

I costi fissi (CF) sono generati da investimenti in strutture fisse detto capitale immobiliare: terreni, impianti, macchine ed attrezzi, automezzi, magazzini ed altro; queste strutture durando più anni e vengono usate nei cicli produttivi di durata annuale. Per commutare i costi di struttura a durata pluriennale, in costi annuali si usa il metodo dell'ammortamento. Il metodo più semplice è l'ammortamento lineare: dato un investimento pari a 100 con durata di 10 anni, la quota annua è: Qa = 100/10 = 10. La seconda categoria di costi sono i costi variabili (CV) che assicurano il funzionamento della struttura con il consumo di mezzi tecnici, materiali, energia, servizi, lavorazioni esterne ed altro; variano con la quantità di prodotto realizzato dall'uso della struttura vale a dire con l'utilizzo della capacità produttiva dell'impianto. Dalla somma fra costi fissi e variabili si ottiene il costo totale; la notazione simbolica è la seguente: CT = CFT + CVT, in notazione formale è: CT(Q) = CF(Q) + CV(Q) dove Q è la quantità di prodotto. Sostituendo le variabili si ha: CT = Qamm + Cu*Q. Per osservare la variazione dei costi rispetto al volume di produzione si usano i costi medi (detti anche costi per unità di prodotto) che corrispondono ai costi divisi per la quantità di prodotto (volume di produzione), pertanto il costo medio totale: CT/Q = CFT/Q + CVT/Q quindi: CMET = CFM +CVM. Sostituendo le variabili si ha: CMET = Qamm /Q + Cu*Q/Q; il primo ha un andamento ad iperbole, il secondo è una retta orizzontale con parametro Cu.

Economie di scala: sono originate da un aumento della capacità produttiva o scala di produzione ottenuta con un aumento degli investimenti che rappresentano i costi fissi totali. Nel primo tratto la curva CMET diminuisce per effetto dei rendimenti di scala crescenti e poi tende ad aumentare per effetto dei rendimenti di scala decrescenti. Graficamente la curva delle economie di scala è data dalla curva di inviluppo dei costi medi minimi di impianti di dimensioni diverse. Con l'aumentare della capacità produttiva dell'impianto i costi medi tendono a diminuire per effetto della efficienza di scala. Secondo Chandler (1990) le potenziali economie di scala derivanti dall'aumento delle dimensioni per effetto degli investimenti o dalla condivisione di processi produttivi generano vantaggi competitivi rappresentati dalla riduzione dei costi medi col progredire dell'utilizzo della capacità produttiva. L' aumento della capacità produttiva causa un abbassamento del CMETmin inferiore al CMETmin di un impianto di dimensioni inferiore. Quando i livelli di utilizzo dell'impianto diminuiscono, le diseconomie si impongono rapidamente a causa del rapido innalzamento dei costi fissi. Di conseguenza, i profitti e i costi sono strettamente correlati alla "quantità o livello di produzione realizzato entro un determinato periodo di tempo" (Chandler, 1993). Sulle economie di scala incidono anche i costi legati alla complessità della sperimentazione ed alla capacità di gestire in modo efficiente la tecnologia, all'esperienza del team di ricerca, ai fallimenti degli esperimenti ed ai costi di transazione dovuti alla inefficienza del mercato.

In termini formali, è possibile rappresentare le economie di scala con una relazione semplificata tra costo (C) e quantità (q) del tipo: C(q)= kqh dove k è una costante positiva e h è un parametro che rappresenta l'elasticità di costo ed è compreso tra 0 e 1, estremi esclusi. In base alla (1) la relazione costi-quantità non è lineare: i costi aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla quantità.

Economie di scopo si generano dalla possibilità di usare un impianto per più produzioni; in questo modo il costo fisso dell'impianto si ripartisce fra le diverse linee di produ-

zione. Anche i risultati della sperimentazione in parallelo in grado di realizzare prodotti non pianificati ma utili a fini commerciali; sono un'espressione delle economie di scopo. Calcolo del costo fisso. Per esigenze contabili occorre determinare il costo fisso annuo definito ammortamento equivalente alla quota di sfruttamento annuo dell'impianto. Per semplificare si adotta il metodo di ammortamento lineare di un impianto che richiede un investimento iniziale di 100 € ed ha una durata di 10 anni; usando un approccio semplificato di calcolo dell'ammortamento a quota fissa, ogni anno il costo di tale quota è pari a 100/10 = 10 che rappresenta il costo fisso medio annuo costante (CFM). I costi variabili medi imputabili ai materiali di consumo, all'energia, ai servizi esterni usati per attivare la capacità produttiva dell'impianto variano in relazione diretta lineare col volume di produzione, pertanto CVM = cu*q/q = cu. Assumendo il costo unitario del prodotto pari 5, otteniamo che il CVM = 5. Il CFU (quota di ammortamento) diminuisce in modo non lineare secondo una funzione iperbolica in funzione di q: CFU = CFT/q, nell'esempio CFU = 100/q mentre il CVU è costante: CVU = CVT/q = cu*q/q = cu.

Relazione fra costi-quantità:

- Esempio 1: approccio al costo medio. CMET (Costo medio per unità di prodotto) Esempio: assumendo di usare la capacità produttiva ad un volume di produzione pari a 10, si ottiene: CFM = 10/10 = 1; il CVT = 5*10 = 50, ed il CVM = 50/10 = 5. Per un volume di produzione pari a 10 avremo CMET = 10/10 + 5 = 6; con un volume di produzione pari a 11 avremo CMET = 10/11 + 5 = 0,91 + 5 = 5,91. L'effetto dei costi fissi è misurato da una funzione iperbolica decrescente Il costo medio totale tenderebbe a decrescere in modo asintotico, ma il costo variabile medio aumenta con il livello di produzione, a causa dei rendimenti decrescenti della fdp facendo descrivere un andamento ad U dei CMET. Esempio 1) un impianto ha richiesto un investimento pari a 100 per una durata di 10 anni, ed è in grado di disporre di una capacità produttiva per realizzare 100 unità di prodotto. Ogni anno genera un costo fisso detto quota di ammortamento pari a 100/10 = 10.
- Esempio 2: approccio ai costi totali. Un furgone viene pagato 20000 €, ed usato per 5 anni. Questo durata comporta una quota di costo fisso annuo (CFT) per ammortamento pari a 20000/5 = 4000. Assumendo che il mezzo percorra 50000 Km ed i costi variabili siano imputabili al consumo di gasolio: con un consumo medio di 8 litri per 100 Km e un costo di 1,35 euro/km avremo un CVT pari a 8*1,35*50000/100 = 5400 €, pertanto CT = 4000 + 5400 = 9400€.

Si osserva che CVT cresce linearmente con q, pertanto, la relazione fra CVT e q è diretta, lineare e positiva. Se dividiamo questi termini per l'elemento che determina la variabilità del costo (n° km, n° ore di lavoro, quantità o volume di produzione ed altri) avremo le grandezze sopra espresse in termini unitari; questo dato è importante per osservare la variabilità del costo in funzione del livello di produzione dell'impresa equivalente all'utilizzo della sua capacità produttiva. Formalmente possiamo esprimere la seguente relazione in termini unitari: CME(q) = CFT/q + CVT/q dove Il costo medio unitario CME(q) è il costo unitario di produzione che risulta dalla somma fra costo fisso unitario (CFU) e costo variabile unitario (CVU). Si osserva che il CFU = CFT/q diminuisce in modo non lineare (iperbole) all'aumenta di q mentre il CVU = Cu*q /q= Cu ed è costante. Infine il costo marginale CMA esprime la variazione di costo totale fra un livello di produzione ed il precedente. Questo esempio, sviluppato in forma tabulare e grafica è riportato di seguito.

Tabella 9.4. Descrizione dei costi totali e medi di produzione

Vol. prod q	*CFT €*	*CFM CFT/q*	*CVT cu*q*	*CVM CVT/q*	*CT CFT+CVT*	*CME CT/q*	*CMA*
1	100	100,00	10	10	110	110,00	
2	100	50,00	20	10	120	60,00	10
3	100	33,33	30	10	130	43,33	10
4	100	25,00	40	10	140	35,00	10
5	100	20,00	50	10	150	30,00	10
6	100	16,67	60	10	160	26,67	10
7	100	14,29	70	10	170	24,29	10
8	100	12,50	80	10	180	22,50	10
9	100	11,11	90	10	190	21,11	10
10	100	10,00	100	10	200	20,00	10

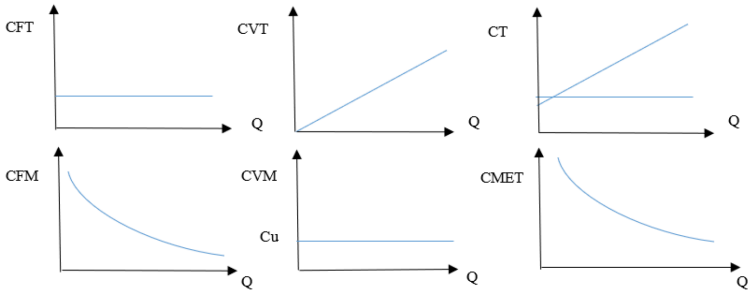


Figura 9.4. Costi di produzione: rappresentazione grafica secondo approccio totale e unitario

Riassumendo: le economie di scala (ES) sono originate dalla dimensione dell'impianto (da cui dipende il volume di produzione): che tendono ad abbassare i costi medi; questa relazione è spiegata da elementi di efficienza tecnica, economica ed organizzativa. Per rilevare le ES si parte dai costi totali unitari: CME(q) = CFU + CVU i cui andamenti sono stati evidenziati. Nel primo tratto la curva CME diminuisce per effetto del CFU e poi tende ad aumentare per effetto del CVU (assumendo rendimenti di scala variabili). Quando è raggiunto il livello di produzione equivalente al CME min si dice che l'azienda ha raggiuto il punto di dimensione minima efficiente (DOM). Le conseguenze sono che il settore industriale in una situazione di innovazione matura si tende ad ottenere vantaggi competitivi dalla diminuzione dei CME aumentando le dimensioni di produzione. Le conseguenze sull'assetto industriale sono che la struttura dell'industria rappresentata dal n° imprese e dal loro fatturato) e si evolve verso uno stato di maggior concentrazione con poche imprese che realizzano quote sempre più rilevanti di fatturato con una concentrazione crescente della industria (vedi curva di concentrazione di Lorenz e indice di Gini) Questo aumento di potere economico consente alle imprese in posizione dominante di adottare condotte non perfettamente concorrenziali di tipo oligopolistico il cui effetto è un crescente controllo sulla formazione dei prezzi. La curva del costo medio è una funzione del tipo CME = a −bq + cq2. Il significato dei parametri è il seguente: a è una costante corrispondente al valore iniziale del costo medio rappresentato dal solo costo fisso; b quantifica i rendimenti positivi della produzione che fanno diminuire il

CME e c quantifica l'effetto dei rendimenti negativi della produzione che determinano la crescita del CME. Il valore di q corrispondente alla DOM, livello di produzione corrispondente al CMEmin, si ottiene uguagliando a zero la derivata prima del CME: dCME/dq = 0. Sostituendo i valori alla funzione di CME si ha: CME = 100 − 2q + 0,4q2, la derivata prima è dCME/dq = -2 + 0,8q, ponendo a 0 la derivata prima si ha -2 + 0,8q = 0 quindi q = 2,5 che rappresenta il valore della DOM qi quell'impianto; a sua volta il valore di CMEmin è 97,50. Nella Tab. 9.5 e Fig. 9.5 sono riportate cinque funzioni di CME e relativi valori di DOM. Si può abbinare queste funzioni a cinque stadi evolutivi del PT nella scoperta di nuovi farmaci: 1) chimica combinatoria; 2) supporto data bank; 3) visualizzazione 3d; 4) HTS; 5) simulazioni in silico. La funzione delle economie di scala è: Cs(q) = K qh per h elasticità di costo variabile fra 0 e 1. La stima della funzione coi dati di CMEmin e DOM è: CME = 107,59 + 0,98q.

Tabella 9.5. Simulazioni degli effetti del PT sui costi medi e sulle economie di scala

Parametri della funzione CME e conseguenze sulla DOM e CME

inv (a)	b	c	DOM	CME	DOM/CME
100	2,00	0,20	5,00	95,00	5,26
115	5,00	0,25	10,00	90,00	11,11
200	18,00	0,69	13,00	83,00	15,66
250	23,00	0,77	15,00	77,50	19,35
300	28,00	0,88	16,00	76,00	21,05

La funzione stimata di economie di scala è: 95,25 - 0,53 q-0,11q^2

Andamento di 5 CM

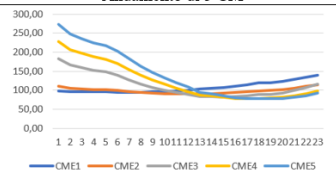
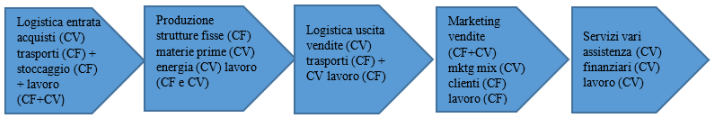


Figura 9.5. Categorie di costi più frequentemente coinvolte nella catena del valore



Una logica conseguenza della presenza di economie di scala è che la impresa che gode di un vantaggio competitivo dovuto alla ottimizzazione della scala di produzione può estromettere, grazie ai minori costi unitari alla DOM le altre imprese del settore, diventando quindi monopolista. È stato però notato che nella industria biotech si riscontra una struttura dicotomica con presenza di numerose imprese di diverse difensioni, capacità innovative e strutture organizzative, nonostante la presenza delle economie di scala. Questa contraddizione, tra l'evidenza empirica riguardante la forma di mercato e l'incompatibilità logica fra economie di scala e concorrenza, è stata denominata 'dilemma di Cournot'. Il dilemma di Cournot appare irrisolvibile se si considerano solo gli effetti delle economie di scala sulla forma di mercato (Morroni, 2010). Includendo nell'analisi anche gli aspetti che riguardano lo sviluppo delle conoscenze e l'organizzazione delle transazioni, è possibile affermare che le sole economie di scala in un contesto di innovazione scientifica con largo uso di fattori produttivi immateriali non sono sufficienti a giustificare l'affermazione di una struttura monopolista di mercato. Infatti, i vantaggi competitivi derivanti dallo sviluppo delle capabilities dell'impresa e la gestione delle transazioni con fornitori e clienti finali possono controbilanciare quelli forniti dalla dimensione di scala, contrastando la tendenza al monopolio procurata dalle economie di scala. Quindi l'eterogeneità delle forme organizzative e delle dimensioni delle imprese operanti nella industria biotech può essere determinata da fattori riguardanti la qualità dei prodotti, la flessibilità produttiva, le modalità contrattuali, le capacità di apprendimento, la conversione delle conoscenze in tecnologia. Ciò è in linea con la evidenza empirica dell'industria biotech in cui

coesistono forme organizzative molto diverse, pur in presenza di economie di scala, come, per esempio, la produzione flessibile su larga e piccola scala, la produzione di massa, la produzione industriale basata su tecnologie rigide associate a sistemi organizzativi flessibili, la capacità di combinare tecnologie su piattaforme. Le considerazioni che riguardano le economie di scala sono dunque importanti, ma non sufficienti a spiegare la dimensione dell'impresa e la struttura di mercato. È necessario tener conto anche dei fattori legati allo sviluppo delle capabilities e la gestione dei costi di transazione in condizione di mercati non efficienti (Fonte, 2004).

Appendice 2 Approccio sperimentale alla ricerca di nuovi farmaci: target, hit, lead, farmaco

Target. La ricerca di un farmaco richiede lo svolgimento di diverse fasi. La fase preliminare di natura prettamente scientifica richiede diversi tentativi. In questa fase si esegue per prima cosa la ricerca del bersaglio farmacologico opportunamente identificato e validato (target identification and validation) su cui si interverrà per modificare il percorso della malattia. I bersagli possono essere molto diverso: un microrganismo tipo virus o un batterio nel caso di malattie infettive come l'epatite, la tubercolosi o una semplice influenza; la mancanza di un ormone in alcune patologie metaboliche come il diabete; una proteina difettosa, il meccanismo di degenerazione delle cellule cerebrali nel morbo di Alzheimer e così via. Occorre inoltre identificare nuove molecole attive sui bersagli biologici stessi, in grado quindi di esercitare l'effetto terapeutico atteso. A partire dagli anni 80, la biologia molecolare e la biotecnologia hanno reso possibile lo studio di obiettivi biologici (target) di processi patologici in esame grazie all'espressione di proteine ricombinanti (cioè ottenute mediante la tecnica del DNA ricombinante). la proteomica è la tecnologia volta a determinare l'espressione differenziale delle proteine stesse e le relative varianti per studiarne funzioni e interazioni, e identificare potenziali nuovi bersagli biologici della malattia. La farmacogenomica, invece, mette in relazione il contributo di geni o prodotti genici con le diverse risposte ai farmaci, ma anche con la loro tossicità. La validazione è correlabile alla probabilità che la modulazione farmacologica del bersaglio biologico possa alleviare la malattia e i suoi sintomi. Parimenti va assicurato che il bersaglio biologico abbia il potenziale di essere modulato da composti a basso peso molecolare.

Hit. Fra la fine degli anni Ottanta e l'inizio degli anni Novanta, nuovi progressi biotecnologici hanno dato impulso alla ricerca con i saggi biologici in vitro in grado di quantificare l'effetto di un composto chimico sull'obiettivo biologico prima individuato. Dato che l'attività di un farmaco è normalmente indicata mediante un valore di concentrazione, quanto più piccolo sarà tale valore tanto maggiore sarà la potenza della molecola nel produrre l'effetto desiderato. Con le tecniche ad alta capacità, "high-throughput screening" (HTS) e della chimica combinatoria, si entra in una fase nuova di scoperta di nuovi farmaci per tentativi su un elevato numero di molecole (hit) prodotte dalla chimica allo scopo di identificare ed ottimizzare dei composti capostipite. Una volta messo a punto il saggio biologico, inizia la fase di valutazione dell'attività di librerie di composti mediante la procedura HTS (Cik e Jurzak, 2007). Nei laboratori delle grandi aziende farmaceutiche, tali procedure robotizzate ormai di routine, sono in grado di esaminare sino a 100.000 composti al giorno, e in alcuni casi fino a un milione di composti alla settimana (ultra-HTS), con un consumo molto limitato di prodotti di laboratorio e di lavoro usando sistemi ad alta automazione per la conservazione, pesata, diluizione e prelievo dei campioni da sottoporre al saggio biologico. Alle tecniche HTS e chimica combinatoria si affianca l'analisi statistica dei risultati ottenuti, impiegata per

verificare la potenza di ampie librerie di molecole, le cui dimensioni vanno da centinaia di migliaia a diversi milioni di composti chimici, in funzione della natura chimica delle librerie stesse e del tipo di saggio biologico utilizzato. La chimica combinatoria consente di preparare numerosi composti simultaneamente mediante la stessa via sintetica ed ha reso possibile un notevole incremento di produttività.

Hit compound. Queste tecniche combinate consentono di vagliarle l'efficacia della molecola detta hit compounds o hits su obiettivi biologici (bersagli o target) al fine di aumentare l'efficienza del processo e la sua produttività, intesa come numero di specie attive identificate. Questi hit debbono essere statisticamente positivi al saggio biologico, devono avere: basso peso molecolare; non devono contenere gruppi funzionali indesiderati; devono essere chimicamente modificabili, così da permettere l'identificazione di nuove entità chimiche appartenenti alla medesima classe; infine, devono consentire una soddisfacente protezione nell'ambito della proprietà intellettuale.

Lead- Nel loro complesso, queste procedure portano a definire le relazioni esistenti fra la struttura molecolare del composto e la sua attività biologica (SAR).

Lead compounds o leads. Alla fine, questa fase della procedura di discovery porta all'individuazione di uno o più composti guida (lead compounds o leads) e pertanto essa è comunemente denominata dal composto capostipite a composto guida (hit to lead). Il composto guida è definita una molecola prototipo attiva e selettiva in una serie di saggi biologici, anche cellulari, attorno alla quale si sia evidenziata una modulazione dell'attività sull'obiettivo biologico in funzione delle modifiche strutturali, e per la quale si possano già avere indicazioni di attività in vivo.

Lead optimization. L'ottimizzazione dei composti guida (lead optimization), non soltanto in termini di potenza e di selettività rispetto all'obiettivo biologico in esame, ma anche rispetto alla presenza, nei modelli animali, di proprietà farmacocinetiche (per es., di biodisponibilità orale) e tossicologiche, consente di arrivare alla selezione dei pochi candidati finali per un potenziale sviluppo clinico. Alla fine del processo descritto, di tutte le classi chimiche identificate e caratterizzate fino a questo punto, solo le più promettenti in termini di potenza sul bersaglio biologico, di selettività, di attività cellulare, di proprietà generali e di brevettabilità saranno selezionate per l'ottimizzazione volta all'identificazione dei composti guida (leads). Una volta identificati questi chemio-tipi per l'espansione, i relativi analoghi sintetizzati saranno sottoposti comunque iterativamente al vaglio precedentemente descritto in modo da valutarne progressivamente, in modo sempre più puntuale, sia le relazioni struttura-attività e selettività sia la modulazione dell'attività cellulare e delle proprietà ADME in vitro. Il sequenziamento del genoma umano ottenuto nel 2001 ha aperto una nuova frontiera, rendendo possibile l'identificazione di numerosi obiettivi biologici specifici associati alla malattia in esame, così da essere potenzialmente in grado di identificare nuovi farmaci più efficaci, selettivi e meno tossici. L'identificazione di queste nuove molecole (hit) in fase di discovery è realizzata prima mediante diversi saggi biologici in vitro (per es., su proteine isolate o su linee cellulari) e poi mediante saggi biologici in vivo, su modelli animali. Solitamente, soltanto 5 su 5000 nuovi composti identificati durante la fase iniziale di discovery sono considerati sufficientemente sicuri da poter essere sottoposti, dopo le prime valutazioni precliniche, ai test sull'uomo. Nonostante i progressi compiuti il numero di farmaci nuovi approvati è diminuito, si rende quindi necessario razionalizzare il ricorso a tutte le discipline citate, al fine di aumentare l'efficacia/efficienza del processo di ricerca.

Farmaco. Lo sviluppo di un farmaco (structure-based drug design) è basato sulla struttura tridimensionale del bersaglio biologico, per esempio, una proteina, ottenuta principalmente mediante cristallografia a raggi X, ma anche attraverso l'impiego della risonanza

magnetica nucleare (nuclear magnetic resonance, NMR). La conoscenza della struttura del bersaglio biologico, o meglio dei potenziali siti d'interazione con un legante, agevola la progettazione delle strutture molecolari che meglio possano interagire con l'obiettivo biologico stesso, modulando un'attività terapeutica. di chimica computazionale, che permettono di valutare le possibili interazioni molecola-obiettivo prima che avvenga la sintesi della molecola stessa, consentendo così sensibili risparmi di tempo. Quindi, mediante l'uso di tecniche computazionali e metodi teorici, solitamente indicati con il termine di modellistica molecolare (molecular modeling), si cerca di simulare e mimare il comportamento della molecola nella sua interazione con il bersaglio biologico, così da predirne l'orientazione rispetto al bersaglio stesso una volta formato il complesso tra i due, stimarne l'affinità di legame e infine predirne la potenziale attività biologica.

Proteina-ligando. Nel caso in cui non sia nota la struttura del bersaglio biologico, ma ne sia noto un suo ligando, è sempre possibile utilizzare questa informazione per identificare molecole con profilo migliore di attività e di proprietà, modalità definita progettazione di farmaci basata sul ligando (ligand-based drug design, LBDD). Secondo quest'approccio si possono identificare nuovi composti mediante l'analisi di similarità strutturale con il ligando noto, oppure usando modelli farmacoforici. Un altro strumento che può essere utilizzato per l'individuazione di composti capostipite è lo screening virtuale (virtual screening) detto anche virtual high-throughput screening, da considerare come ricerca computazionale fondata sull'interrogazione di banche dati di molecole reali o virtuali, basate sull'utilizzo di un farmacoforo, o della struttura di un ligando noto, o della struttura cristallografica della proteina bersaglio, o infine di un modello di omologia. Questa tecnica si è andata sempre più affermando come una possibile alternativa all'HTS, anche per la convenienza in termini di tempi e di costi.

FBDD. Dall'inizio del XXI sec., un nuovo approccio, chiamato progettazione genetica di farmaci mediante l'analisi dei frammenti (fragment-based approach in drug design, FBDD). Dal sequenziamento si individua il gene antigene e lo si veicola con varie tecniche nell'ospite (uova, animali, insetti) per produrre l'anticorpo desiderato che verrà opportunamente trattato secondo le esigenze. Questo metodo si è andato affermando, ed è ormai riconosciuto come valida alternativa alle procedure di HTS. Per concludere, è bene evidenziare che le complesse operazioni di ricerca e ottimizzazione di nuove molecole guida sopra descritte comportano la produzione di una mole ingente di dati; da qui è derivato lo sviluppo parallelo di sistemi chemio-informatici per l'archiviazione dati ed il loro utilizzo intelligente in prassi sperimentali dove il dato è elaborato in informazione che diventa conoscenza per strategie finalizzate. Poiché attualmente una delle cause principali di fallimento nella produzione di nuovi farmaci in sviluppo è la tossicità, sempre maggiore attenzione è posta sulla valutazione precoce della sicurezza delle molecole in corso di sperimentazione. Viene quindi ad assumere un ruolo sempre più importante la valutazione del profilo tossicologico dei composti guida selezionati, necessari per poter intraprendere l'eventuale studio di modifiche strutturali laddove possibile. Sono oggi disponibili vari saggi in vitro potenzialmente predittivi di potenziali tossicità. In questa fase conclusiva del processo di discovery è selezionato il migliore candidato per lo sviluppo, tipicamente denominato prodotto o farmaco candidato (product or drug candidate), che sarà quindi sottoposto agli studi preclinici estesi nelle diverse specie animali. Vista la quantità di prodotto necessaria per svolgere tali studi, è indispensabile aver già sviluppato un processo sintetico, economicamente ed ecologicamente appropriato, che ne consenta la preparazione di quantità adeguate, tipicamente da diverse decine al centinaio di grammi, e anche una formulazione adatta al tipo di somministrazione selezionata.

Tabella 9.6. Maggiori operazioni di M&A nella industria biotech e farmaceutica USA (>10 mio $)

R	*Anno*	*Acquirente*	*Acquisita*	*Tipo di transazione*	*Valore con debito (Mio $)*	*Valore con debito corretto inflazione*
1	1999	Pfizer	Warner-Lambert	Acquisizione	111,8	172
2	2000	Glaxo Wellcome	SmithKline Beecham	Fusione	76,0	113
3	2019	Bristol-Myers Squibb	Celgene	Acquisizione	74,0-95,0	74-95
4	2004	Sanofi	Aventis	Acquisizione	73,5	87
5	2015	Actavis	Allergan, Inc	Acquisizione	70,5	76
6	2009	Pfizer	Wyeth	Acquisizione	68,0	81
7	2002	Pfizer	Pharmacia	Acquisizione	64,3	91
8	2018	Takeda Pharmaceut.	Shire	Acquisizione	62,0	63
9	2016	Bayer	Monsanto	Acquisizione	54,5-63,5	58-68
10	2009	Merck & Co.	Schering-Plough	Acquisizione	47,1	56
11	2009	Roche	Genentech	Acquisizione	44,0	52
12	2014	Medtronic	Covidien	Acquisizione	42,3	46
13	2015	Teva Pharma Ind.	Actavis	Business Unit	40,5	44
14	2010	Novartis	Alcon	Acquisizione	39,3	46
15	2016	Shire	Baxalta	Acquisizione	32,0-35,0	34-37
16	2016	Abbott Laboratories	St Jude Medical	Acquisizione	30,5	32
17	1998	Astra AB	Zeneca	Fusione	30,4	48
18	2017	Johnson & Johnson	Actelion	Acquisizione	30,0	31
19	1996	Ciba-Geigy	Sandoz	Fusione	29,0	47
20	2006	Boston Scientific Abbott Laboratories	Guidant	Acquisizione	27,2	34
21	1999	Pharmacia & Upjohn	Monsanto	Fusione	25,2	39
22	2016	Abbott Laboratories	St Jude Medical	Acquisizione	25,0-30,5	27-32
23	2015	AbbVie	Pharmacyclics	Acquisizione	21,0	23
24	2014	Actavis	Forest Laboratories	Acquisizione	20,7	22
25	2011	Sanofi	Genzyme Corp.	Acquisizione	20,1	23
26	2012	Johnson & Johnson	Synthes	Acquisizione	19,7	22
27	2006	Bayer	Schering	Acquisizione	18,4	23
28	2016	Quintiles	IMS Health	Fusione	17,6	19
29	2015	Pfizer	Hospira	Acquisizione	17,0	18
30	2014	Merck Group	Sigma-Aldrich	Acquisizione	17,0	18
31	2001	Amgen	Immunex	Acquisizione	16,8	24
32	2006	Johnson & Johnson	Pfizer Consumer Health	Business Unit	16,6	21
33	2014	Novartis	GlaxoSmithKline Onco.	Business Unit	16,0	17
34	2015	Valeant	Salix Pharmaceut.	Acquisizione	15,8	17
35	2007	AstraZeneca	MedImmune	Acquisizione	14,7	18
36	2007	Schering Plough	Organon International	Acquisizione	14,5	18
37	1995	Glaxo	Wellcome	Acquisizione	14,2	24
38	2014	Bayer	Merck & Co Consumer	Business Unit	14,2	15
39	2014	Zimmer Inc.	Biomet Inc.	Acquisizione	13,4	14
40	2019	Amgen	Otezla (drug prog.)	Acquisizione	13,4	13
41	2006	Merck Group	Serono	Acquisizione	13,2	17
42	2018	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline-Novartis	Acquisizione	13,0	13
43	2016	Boehringer Ingelheim	Sanofi Animal Health	Business Unit	12,4	13
44	2017	Gilead Sciences	Kite Pharma	Acquisizione	11,9	12
45	2018	Sanofi	Bioverativ	Acquisizione	11,6	12
46	2011	Gilead Sciences	Pharmasset	Acquisizione	11,2	13
47	2013	Amgen	Onyx Pharmaceut.	Acquisizione	10,4	11

Domande

1) Mark up Pricing ed economie di scala.
   Può essere utile per la strategia di mercato formulare il prezzo di mercato del farmaco in base alle caratteristiche della domanda. Molti economisti utilizzano l'approccio basato sull'indice di Lerner o margine prezzo-costo marginale, (p — CM)/p, che rappresenta la differenza tra il prezzo, p, e i costi marginali, MC, quale frazione del prezzo che si può applicare. Tale margine è l'inverso della elasticità della domanda per cui si può scrivere: (p — MC)/p = -1/e. Poiché abbiamo i costi medi da questi ricaviamo il costo totale da cui deriviamo il CM. Assumendo che le prime tre tecnologie non siano convenienti riportiamo le funzioni di CME:
   CME(4) = 250 -23q + 0,77 q2 da cui si ha CT = CME*q = 250q -23q2 + 0,77q3; e CMA = 250 -46q + 2,31q2;
   calcolo della quantità corrispondente al CMEmin: dCME/dq = 0 da cui -23 + 1,54q = 0 da cui q = 23/1,54 = 15; usando la regola CMA = CMEmin al valore q = 15 (quantità al CMEmin) si ha CMEmin = CMA = 79
   CME (5) = 300 – 28q + 0,88q2 da cui si ha CT = CME*q = 300q – 28q2 + 0,88q3 e CMA = 300-56q+2,74 q2; ed il valore del CMA alla dom è 105,44.
   Applicando la formula di Lerner, le due imprese conseguono simili risultati di mark up poiché affrontano la stessa domanda?
2) Come si differenziano i tre stadi evolutivi recenti delle biotecnologie, quali sono le caratteristiche tecniche economiche ed organizzative.
3) Per ognuna di queste tecnologie fornire un'adeguata descrizione circa le possibili ricadute economiche:
   - screening ad alto rendimento;
   - chimica combinatoria, Bioinformatica;
   - sperimentazione in silico;
   - banche dati genomiche.
4) Evoluzione biotech in agricoltura: descrivere i principali progressi biotech.
5) Conseguenze delle NGS per il miglioramento dell'assemblaggio del genoma.
6) Fattori CIS di regolazione dell'espessione genica.
7) Applicazioni bioinformatiche: machine learning, apprendimento automativo ed accesso a dati.
8) Funzionamento del CRISP – CAS.

Bibliografia

Arora A., Gambardella A. (1994), Evaluating technological information and utilizing it: Scientific knowledge, technological capability, and external linkages in biotechnology, Journal of Economic Behavior & Organization, 24:91-114

Chandler, A. D. (1990), Scale and scope. London: Belknap.

Cockburn I; Henderson R.; L. Orsenigo; Pisano G, 1999, "The determinants of research productivity in pharmaceuticals and biotechnology:implications for public policies", in The Competitive Renaissance of the US Industry, The National Academy

Cohen, W.M., Levinthal, D.A., 1990, "Absorptive Capacity: A New Perspective on Learning and Innovation, 35, pp 1-25

Danzon, P. M., Epstein, A., & Nicholson, S. (2007). Mergers and Acquisitions in the Pharmaceutical and Biotech Industries in Managerial and Decision Economics, 28 (4-5), 307-328. http://dx.doi.org/10.1002/mde.1343

Dosi, G., Gastaldi C.,(2003), Processi di apprendimento tecnologico e mercati globalizzati, Stato e mercato, Società editrice il Mulino

Drews, J.,(2000), " Drug discovery: a historical perspective", Science. 2000 Mar 17;287(5460):1960-4.

Styhre,A., Competing Institutional Logics in the Biopharmaceutical Industry: The Move away from the Small Molecules Therapies Model in the Post-Genomic Era", Creativity and Innovation Management20, pp. 311-329

Freeman, C., Soete,L., (2009)," Developing science, technology and innovation indicators: What we can learn from the past", 38, pp. 583-589

Gelbert and Gregg, 1997, Will genetics really revolutionize the drug discovery process?", Curr Opin Biotech.8, pp 669-74.

Gilbert, S. W., 1991; "Model building and a definition of science", Journal of Research in Science Teaching 28, 1, pp. 73-79

Haifei Hu,et al (2018) Advances in Integrating Genomics and infoinformatics in the Plant Breeding Pipeline

Henderson R., Orsenigo L., Pisano G. P. (1999), The pharmaceutical industry and the revolution in molecular biology : interactions among scientific, institutional, and organizational change, in Sources of industrial leadership : studies of seven industries, Cambridge Univ. Press, 267-311

Jansen B.E.S., (2002), Modern medicine and biotechnology: An ethical conflict of interest? Science and Engineering Ethics 8, pp 319–325

Meldrum, D., 2000, "Automation for Genomics, Part One: Preparation", 10, pp 1081-1092, Cold Spring Harbor Lab. Press

Mowery, D. and Rosenberg, N. (1989). 'Technology and the pursuit of economic growth', Cambridge University Press.

Nelson e Winter, "Evolutionary Theory of Economic Change" (1985) Belknap Pr edt; pp 437

Nightingale, (2004), The Myth of the Biotech Revolution", Trends in Biotechnology 22 pp.564-9

Giovanni Dosi Keith Pavitt and Luc Soete,1990, Laboratory of Economics and Management (LEM), Sant'Anna School of Advanced Studies, Pisa, Italy

Nosella, A., Petroni, G. And Verbano, C. (2005) Characteristics of the Italian biotechnology industry and new business models: the initial results of an empirical study,Technovation, 25: 841-855

Orsenigo, L., (1989), The emergence of biotechnology:, (Pinter Publishers, London, 1989), pp. 230

Pilotti L., Ganzaroli A. (2009), Proprietà condivisa e open source. Il ruolo della conoscenza in emergenti economie del valore, F. Angeli

Segers, J.P. (2017), Towards a Typology of Business Models in the Biotechnology Industry. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3065300

Segers, 2018, Towards a Typology of Business Models in the Biotechnology Industry, Disc paper DOI:10.13140/RG.2.2.14753.51046/1

Teece D. J., Pisano G., Shuen A. (1997), "Dynamic Capabilities and Strategic Management", Strategic Management Journal, 18(7).

Whittle, P.J., Blundell T.L., (1994), "Protein structure based drug design" Ann Rev Biophys-Biomolec Structure 23, pp. 349-375.

Zsogon A., Čermak T., Rezende Naves E., Morato Notini M., Edel K. H., Weinl S., Freschi L., Voytas D. F., Kudla J., Pereira Peres L. E. (2018), De novo domestication of wild tomato using genome editing, Nature Biotechnology 36: 1211–1216