

Proyecto

Título del Proyecto	Escalamiento Nacional e Internacional de la fórmula nutracéutica BrainUp-10® para uso como agente neuroprotector en la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
Resumen del Proyecto	<p>Actualmente, el envejecimiento acelerado y la prevalencia de personas afectadas con la enfermedad de Alzheimer (EA) supera los 50 millones de personas en el mundo (7.3%). La falta de efectividad de los tratamientos farmacológicos para la EA abre una gran oportunidad para introducir innovadores productos nutracéuticos que preserven las funciones cognitivas en adultos mayores, en pro de la prevención y tratamiento oportuno de la enfermedad. Nuestro innovador nutracéutico BrainUp-10® con acción multitarget, posee propiedades antioxidantes, neuroprotectoras, estimulante de la actividad cognitiva y desensamblante de filamentos patológicos de proteína tau. Ha sido validado clínicamente en estudios fase I y II, demostrando su eficacia y seguridad para prevenir y controlar la progresión del deterioro cognitivo y la EA en personas mayores. BrainUp-10® es una tecnología de alto impacto comercial y con un sólido paquete tecnológico (patentes y marca registrada en Chile y EEUU), atributos que han permitido su introducción al mercado y que son la base para expandir su comercialización nacional e internacional como un potente nutracéutico para proteger y conservar la salud cerebral de adultos sanos y en riesgo.</p>
Objetivo General del Proyecto	Escalar a nivel productivo y comercial la fórmula nutracéutica BrainUp-10® como un innovador agente neuroprotector y procognitivo para la prevención de la Enfermedad de Alzheimer en personas mayores en el mercado nacional y norteamericano. El escalamiento internacional se realizará en sinergia con nuestro socio comercial CUNSA en EEUU gracias un contrato de comercialización y distribución de BrainUp-10®.
Objetivos Específicos del Proyecto	<ol style="list-style-type: none"> 1) Introducir comercialmente la fórmula nutracéutica BrainUp-10® en el mercado norteamericano, producto tecnológico de origen chileno que cuenta con estudios de validación científica y clínica 2) Realizar estudios incrementales de estabilidad, toxicidad y biodisponibilidad para tramitar certificaciones que amplíen los atributos y estándar de BrainUp-10® en el mercado de destino, USA 3) Desarrollar y validar la logística de producción de la fórmula nutracéutica en el mercado nacional y norteamericano, a través de la puesta en marcha de todo el proceso de producción, distribución, y comercialización del producto tecnológico BrainUp-10®. Esto permitirá perfeccionar procesos de control de calidad y trazabilidad para el mercado nacional e internacional 4) Estandarizar el proceso de obtención de la materia prima endémica para la elaboración de BrainUp-10® a mayor escala 5) Establecer un plan de negocios para la comercialización de la fórmula nutracéutica patentada y estandarizada en USA

¿Cuáles serán los principales resultados que logrará, una vez completado el proyecto?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fórmula nutracéutica BrainUp-10® introducida en Estados Unidos para su comercialización. 2. Estudios de estabilidad, toxicidad (aguda y subcrónica) y biodisponibilidad, que permitan solicitar la certificación GRAS. 3. Protocolo logístico de producción, distribución y comercialización de BrainUp-10® para Chile y Estados Unidos con mejoras en el control de calidad y trazabilidad del producto luego de su implementación. 4. Bioexploración de la zona geológica en que se encuentra la materia prima endémica con el objeto de perfeccionar el proceso de extracción y estandarizar mejoras técnicas en cada una de las etapas de producción de la materia prima. 5. Plan de de negocios constituido para la expansión de la fórmula nutraceútica BrainUp-10 en Estados Unidos, mediante un modelo que contempla la transferencia del paquete tecnológico a CUNSA, socio comercial que nos apoyará asegurando los estándares de comercialización del producto en el mercado de destino. (Hito)
¿Cuál es la principal tendencia tecnológica o temática sobre la que construye su proyecto?	Biotechnología
¿Cuál es el principal mercado objetivo en el que se aplicarán los resultados de su proyecto?	Salud y Farmacéutica (en humanos)
La innovación que propone es principalmente una innovación:	Producto (bien)
¿Cuál es la duración total de su proyecto (en meses)?	24
Región de postulación del proyecto	Región Metropolitana de Santiago
Región de aplicación o ejecución del proyecto	Región Metropolitana de Santiago
¿Ha postulado a esta línea de cofinanciamiento previamente?	✓

Indicar código de
la postulación y
resultado

23CYE-241087_ NO SELECCIONADO; 21CYEM-199974_ADJUDICADO

Problema

Identifique y caracterice el problema, desafío u oportunidad que da origen al proyecto, incorporando un análisis de sus causas.

El rápido envejecimiento de la población mundial es un proceso sin precedentes en la historia de la humanidad y una fuente de complejidad para la asistencia sanitaria y social desde la perspectiva de salud pública (OMS-2020). Actualmente, existe una creciente prevalencia de enfermedades crónicas asociadas a la edad, entre las cuales, la demencia, esta suscitando una creciente prevalencia en las personas mayores. Según el World Alzheimer Report 2018, el 3% de la población mundial padece algún tipo de demencia y en Latino América esta cifra alcanza un 7.1% (≥ 65 años). En este contexto, la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias constituyen un complejo puzzle para la medicina y es nuestro gran desafío. La EA es una patología multifactorial caracterizada por alteraciones cognitivas, desórdenes del ánimo y trastornos neuropsiquiátricos. Afecta a 6.5 millones de estadounidenses y cerca de 300 mil personas en Chile. La EA es la causa mas frecuente de demencia y la principal causa de dependencia en adultos mayores, representando 60-70% de los casos (2020 Alzheimer's disease facts and figures 2020). La EA además tiene un alto impacto personal, familiar, social y económico, por ello, es que se requieren políticas públicas eficientes y un gran esfuerzo de la comunidad científica y médica para abordar exitosamente esta enfermedad.

La falta de efectividad de los tratamientos farmacológicos para la EA abre una gran oportunidad de innovación en el desarrollo de tecnologías que preserven las funciones cognitivas en adultos mayores, en pro de la prevención y sensibilización de la EA que va en directa relación con el acelerado envejecimiento de la población y la prevalencia de la enfermedad. Los altos índices de EA a nivel mundial y local hacen necesario masificar tecnologías pro-cognitivas válidas clínicamente en personas sanas y con la enfermedad de Alzheimer, con el objeto de que sirvan de apoyo al tratamiento no-farmacológico y prevención de la EA. Según estimaciones de *Lancet* (2021) más de un tercio de los casos de demencia podrían prevenirse si se regulan factores protectores modificables que conllevan a la enfermedad. Ante este argumento ya se están implementando nuevas estrategias clínicas multidominio para prevenir la EA basadas principalmente en cambios en la dieta y suplementos nutricionales, alimentos funcionales y compuestos naturales (Kivipelto et al 2020, Soininen et al 2021). Pero ello requiere de innovadores productos que ayuden a reforzar, mejorar y proteger las funciones cognitivas en adultos y que cuenten con respaldo científico. Bajo este contexto surge BrainUp-10® como una potente fórmula nutraceutica, con efectos neuroprotectores y procognitivos para las personas mayores.

La población envejece cada vez a tasas mayores, lo que conlleva un significativo aumento en la incidencia de demencias y trastornos neuropsiquiátricos. Hoy existen 50 millones de personas con EA en el mundo y se proyecta que para 2050 aumentará a 100 millones (WHO, 2021). Además del daño que esto trae en la calidad de vida de las personas y sus familias, la problemática tiene gran incidencia en la economía global. El costo económico global actual es de USD 1.3 trillones y se espera que aumente a USD 2.8 trillones para el 2050.

Estas cifras evidencian la relevancia de desarrollar innovadoras tecnologías para proteger la capacidad mental de personas mayores proclives a desarrollar EA. Considerando que esta enfermedad tiene su génesis 20-30 años antes, hay un periodo silencioso en que surgen cambios bioquímicos patológicos en el cerebro que luego llevan a la demencia (Ritchie, 2021). Los nuevos tratamientos basados en una acción multitarget de la enfermedad permiten mejorar las funciones mentales, mostrándose eficaces para contribuir al retraso del declive cognitivo asociado al envejecimiento y en la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Jones et al. 2013; Kueider et al. 2012). Es más, estas terapias han generado valiosos resultados que se sustentan a nivel celular y molecular en efectos antioxidantes, antineuroinflamatorios y antiagregantes de proteínas patológicas asociadas con la enfermedad como la proteína tau, lo cual resulta fundamental para mantener las capacidades intelectuales de las personas lo más sanas posibles.

Dimensione el problema, desafío u oportunidad cuantitativa y cualitativamente.

Por otra parte, las principales drogas disponibles en el mercado están dirigidas a una única diana farmacológica (monotarget), por ejemplo, el fármaco donepezilo restaura los niveles colinérgicos en el cerebro cuando la EA ya está presente, pero no controla otros factores causales de la enfermedad, como son procesos neuroinflamatorios y patología tau. Otras drogas controlan alteraciones en receptores de NMDA tales como memantina, pero su eficacia es aún limitada al tratamiento de EA moderado y grave (Guo et al 2020, Reisberg et al 2003). En general los fármacos para tratar la EA exhiben fuertes efectos secundarios en el organismo. La falta de eficacia en los tratamientos actuales ha llevado a la gran industria farmacéutica y laboratorios a invertir enormes cantidades de fondos en I+D para encontrar una solución. Se han probado más de 300 compuestos nuevos sin resultados contundentes o con cuestionada seguridad (CTAD, 2022) como ocurrió con el controversial caso de Aducanumab autorizado por la FDA (Knopman et al, 2021). Esto ha creado preocupación en la comunidad médica debido a la falta de soluciones efectivas para tratar los trastornos cognitivos y la EA.

Debido a la compleja naturaleza multifactorial de la EA, las nuevas terapias multidianas (como los nutraceuticos) que actúan sobre diferentes vías moleculares (proteínas mal plegadas (Aβ y tau), integridad sináptica, deterioro cognitivo, autofagia y disfunciones mitocondriales, respuestas antiinflamatorias) relacionadas con la EA deben ser incluidas como parte de los tratamientos destinados a conservar las funciones cognitivas de las personas mayores con riesgo genético o ambiental. En este contexto los nutraceuticos han demostrado ser efectivos para tratar y prevenir la EA (Soininen et al 2021, Guzman-Martinez et al 2021, Maccioni 2022, Calfio et al 2020). El consorcio LipiDiDiet, que estudia el impacto preclínico y clínico de la nutrición en la EA, afirma que las intervenciones dietéticas y nutricionales como parte de cambios más amplios en el estilo de vida pueden contribuir a mejorar el rendimiento cognitivo entre las personas con riesgo de progresión a la demencia (Soininen et al 2017, 2021]. En este marco, han realizado ensayos clínicos con nutraceuticos como Souvenaid, el cual mostró efectos favorables en la reducción del deterioro cognitivo-funcional (medido por CDR-SB) y la atenuación de la atrofia del hipocampo durante 24-36 meses de intervención en participantes con EA prodrómica. La intervención con el nutraceutico genera además un beneficio significativo en las pruebas neuropsicológicas (Soininen et al 2017). Similares efectos se reportaron con el nutraceutico BrainUp-10® en pacientes con EA, donde se redujo significativamente la apatía de los sujetos tras 6

meses de administración (Guzman-Martinez et al 2021), fórmula nutraceutica que además demostró ser segura y bien tolerada por los voluntarios. Estos hallazgos de que la ingesta a largo plazo de una combinación específica de múltiples componentes protege las estructuras cerebrales y reduce el deterioro cognitivo y funcional en la EA prodrómica indica que los nutraceuticos cumplen un papel fundamental en la reducción del proceso neurodegenerativo en la EA, lo que sugiere la importancia de potenciar su uso en el mercado como terapia para combatir y tratar la EA en personas sanas o en riesgo de desarrollar la enfermedad.

Identifique, caracterice (incluya además antecedentes que demuestran el interés o necesidad de contar con una solución) y dimensione los principales actores (usuarios y/o clientes) que se ven afectados por el problema o desafío, o bien se beneficiarían de la oportunidad a abordar en el proyecto.

Los grupos de interés a quienes afecta este problema son: 1) Adultos y adultos mayores sanos con interés en la prevención y cuidado de la salud mental ante un posible diagnóstico de EA, 2) Personas con deterioro cognitivo leve (DCL), 3) Personas con EA leve y/o prodrómico, 4) Profesionales de la Salud incluyendo especialistas, médicos generales, neuroscicólogos y terapeutas ocupacionales que deben atender este problema de salud, 5) Municipalidades y centros de adultos mayores que no cuentan con una terapia efectiva para prevenir y tratar la enfermedad, 6) Cuidadores y familiares.

La EA es la causa más frecuente de demencia y la principal causa de dependencia en adultos mayores, representando un 70% del total de los casos (Guzman et al., 2020). Se estima que más del 12% de los adultos mayores de 65 años desarrollará un tipo de demencia. Sin embargo, hoy sabemos que al envejecer las personas experimentan un deterioro cognitivo no patológico que puede ser evitado mediante tratamientos no-farmacológicos, lo cual constituye una gran oportunidad para la prevención o al menos, la postergación del inicio de la enfermedad que ha tenido una creciente repercusión epidemiológica, económica y social en nuestro país y en el mundo. En vista del comportamiento demográfico mundial a lo largo de las últimas décadas, la tendencia a la mayor sobrevivencia ha concentrado la atención de diversas organizaciones estatales y particulares en el segmento más longevo de la población (WHO, 2021). Concretamente, se ha hecho imperativa la búsqueda de innovadoras estrategias sustentadas en I+D para reforzar, mejorar y proteger las funciones cognitivas en este grupo etario en pro de un envejecimiento saludable.

Identifique los beneficiarios indirectos a quienes impacta el proyecto, incluyendo los impactos sociales y/o medioambientales que generará el mismo.

La EA representa una importante causa de preocupación entre los pacientes y familiares a quienes afecta esta patología, entre la comunidad médica e igualmente para las autoridades sanitarias, sociales, responsables económicos, y para la sociedad en general por su alta prevalencia, la dependencia que conllevan y el costo total directo e indirecto que involucra. Desde que la esperanza de vida aumentó en la última década, la EA pasó a tener un interés mundial, particularmente en las economías más desarrolladas como EEUU, donde el envejecimiento ya es una preocupación por los riesgos que a nivel salud le acompañan y por las consecuencias sociales y económicas.

No obstante, para economías menos desarrolladas como Chile, también es de interés ya que la prevalencia de la EA tiende a ser mayor. Además de la edad, hoy se reconoce que el sexo femenino, la diabetes, obesidad e hipoacusia son factores de riesgo para la EA.

Por esta razón se considera que intervenciones no-farmacológicas como el uso de nutracéuticos para la EA podría impactar notoriamente en la economía y entorno familiar en todas sus fases. Un tratamiento preventivo

oportuno genera impactos sociales (disminución en la repercusión laboral que supone la atención de un familiar) y reducción de los costos (directos e indirectos) aportados por las familias que cuidan un caso de EA. El costo económico que involucra tratar la enfermedad versus implementar una estrategia preventiva de consumo de nutracéuticos con respaldo científico y clínico implica un ahorro de más de 10 millones de pesos por año. Además de ello, se podrían incrementar los ingresos económicos y/o beneficios sociales derivados de la situación de dependencia para la persona que actúa como cuidador. Desde el punto de vista sanitario e institucional, se podrán reducir los gastos en fármacos, atención médica y el aporte que el estado debe administrar ante una incorporación al plan de demencia. También se podría ahondar en un ahorro de costo en función del estadio de gravedad en que se encuentra la persona afectada. En definitiva, los costos sociales son los que mayor ponderación o impacto tienen al momento de introducir tecnologías como la nuestra en el mercado objetivo. Por último, las mujeres son las que se beneficiarían mayormente con el proyecto, debido a que indirectamente en ellas impacta más el problema de la EA, tanto por el riesgo de padecer la enfermedad (1:5) como por su rol de cuidador (70% son mujeres) ante un diagnóstico de la patología.

Es importante señalar que el desarrollo de este producto, y específicamente la innovación asociada a él, así como los resultados que deriven de esta propuesta contribuirán notoriamente a la imagen e innovaciones del país. Para países emergentes como Chile, es fundamental que la matriz productiva de un giro desde industrias intensivas en recursos naturales hacia industrias intensivas en capital, mano de obra e innovación. Para esto es fundamental el desarrollo de conocimiento y transferencia de tecnologías, como en este caso. Además, el mercado de los nutracéuticos y suplementos alimentarios para la salud cerebral se presenta como uno de los sectores industriales de mayor crecimiento a nivel mundial, siendo los principales mercados Estados Unidos, Europa y Japón con tasas superiores al 6% anual. Por tanto, se estima si nuestro proyecto consigue ser exitoso, impactará profundamente en la economía basada en conocimiento y contribuirá a que se destinen mayores recursos a I+D+i.

Identifique los posibles riesgos y/o barreras comerciales y/o regulatorias que deberá enfrentar el proyecto, señalando cómo serán abordadas.

Desde el 2011 hasta la fecha BrainUp-10® ha logrado cumplir con éxito las barreras nacionales impuestas al producto para su comercialización. Sin embargo, y dado el alcance internacional de esta propuesta, estamos conscientes de las barreras y riesgos que potencialmente debemos desafiar con nuestro producto ante el mercado norteamericano. Específicamente hemos identificado 4 riesgos y/o **barreras, las cuales se describen a continuación:**

1. Regulatorias. Se ha corroborado que la fórmula nutraceutica BrainUp-10® cuenta con autorización para ser promovido como suplemento dietario, sin embargo, se debe confeccionar un dossier actualizado que respalde todos los claims y afirmaciones de efectos preventivos del uso del nutraceutico, entre ellos los estudios clínicos Fase I y II que avalan las propiedades del producto. Independientemente se debe realizar una notificación Pre-Market a FDA para su comercialización, el cual es requerido para la importación de todo producto alimentario destinado al consumo en Estados Unidos. Con este propósito, se ha iniciado la fase de validación de claims en material gráfico y publicitario, con el desafío de posicionamiento de mercado en el segmento de usuarios que compran Brain health para "dementia delay" (personas de 40-60 años). Bajo este escenario es importante examinar la Ley de suplementos nutricionales de EEUU (DSHEA: Dietary Supplement Health and Education Act of 1994) para ser precisos en el mensaje e historia del producto hacia el consumidor, cautelando no caer en atributos propios de un fármaco.
2. Legales. Eventualmente existan cuestionamientos de la competencia respecto a los claims de eficacia y seguridad del producto BrianUp-10. Esto podría generar advertencias a FDA que inclusive conlleven a retirar el producto del mercado. Por ello, es esencial disponer de toda la información que respalde su uso ante FDA, además de contar con un estudio jurídico y abogados expertos en lidiar con estos procesos para la continuidad de la comercialización. A pesar de que el costo de mantenerlos sea caro es fundamental considerarlo como un riesgo, ya que es conocido y natural en una categoría como salud cerebral.
3. Operacionales. El crecimiento exponencial del producto podría generar una exposición natural de escasez de materia prima en períodos futuro. Los últimos años (2020-2022) han demostrado que las cadenas de suministro son frágiles y susceptibles a pandemias y crisis económicas, por lo que se debe resguardar muy bien la cadena de valor de BrainUp-10. Bajo este contexto la importancia de contar con protocolo logístico estandarizado de producción y un modelo de explotación de materia prima que garantice el abastecimiento para la producción de BrianUp-10 en etapas de escalamiento.
4. Competitivas. Probablemente Shilajit tenderá a comoditizarse como mineral, ya que existe una variada oferta de la materia prima de origen indio destinado a producir suplementos alimentarios. Esto podría dificultar la defensa de un posicionamiento de alto precio en el producto BrainUp-10 (que contiene Shilajit Andino) si es que no se alcanzan diferenciadores constantemente. Por lo mismo la prevalencia y exclusividad de BrainUp-10 radica en la continuidad de estudios clínicos y científicos que sigan profundizando aspectos de: seguridad de uso, efecto o eficacia clínica, caracterización química, certificaciones, publicaciones de estudios en revistas de alto impacto y reconocimiento de la comunidad científica del equipo de Neuroinnovation e ICC. Persistir en este contexto como equipo brindará de un potente vigor y existencia a BrianUp-10 y su Shilajit andino endémico de los Andes de Chile. Como ejemplo de este argumento podemos citar el caso de éxito de Chromadex en USA, que ha destacado por ser una compañía global de biociencias dedicada al envejecimiento saludable, con productos basados en I+D+i.