



## Niet-technische samenvatting 20186384

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Onderzoek naar de opname en weefselverdeling van nanogeneesmiddelen.
- 1.2 Looptijd van het project | 4 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Nanogeneesmiddelen, medische hulpmiddelen, nanomaterialen, weefselverdeling

## 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

## 3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Nanotechnologie, het gebruik maken van zeer kleine onzichtbare deeltjes, wordt steeds meer toegepast in allerlei producten. Een nanometer (een miljardste meter) is de schaal van atomen en moleculen. Om een indruk te geven over de grootte: een nanometer is een miljoenste millimeter en grofweg 80.000 keer zo klein als de dikte van een menselijke haar. Er wordt met name veel verwacht van de toepassing van nanotechnologie in de geneeskunde. Betere en slimmere geneesmiddelen die zelf hun weg kunnen vinden naar een ziekteproces zoals kanker. Ook wordt er veel verwacht van combinatiegeneesmiddelen zoals "theranostics" waarbij de diagnose en de behandeling van een ziekte verenigd zijn in een nanogeneesmiddel. Nanomaterialen worden gebruikt omdat zij zeer specifieke eigenschappen hebben die optreden bij de nanodeeltjes en die niet aanwezig zijn bij grotere deeltjes van hetzelfde materiaal. De vraag is dan ook of deze specifieke eigenschappen niet ook tot meer of minder ernstige schadelijke effecten kan leiden.

	<p>Het door de EU gefinancierde project heeft als doelstelling om een testschema op te stellen voor het onderzoek van nanogeneesmiddelen zowel wat betreft veiligheid als effectiviteit. Voor het gebruik van een geneesmiddel is het nodig om te weten hoe een geneesmiddel zich in het lichaam gedraagt. Dit specifieke project onderzoekt de weefsel en orgaan verdeling van drie representatieve voorbeeld nanogeneesmiddelen. Hierbij is het belangrijk om te weten dat nanodeeltjes zich anders gedragen dan gewone opgeloste stoffen. Gewone geneesmiddelen worden in weefsels opgenomen op basis van de concentratie in het bloed. Dus hoe hoger de concentratie in het bloed hoe hoger de concentratie in een weefsel of orgaan kan worden. Nanomaterialen en dus ook nanogeneesmiddelen zijn als "deeltjes" in het bloed aanwezig en worden actief uit het bloed verwijderd. Dus ook bij een lage concentratie in het bloed kunnen er hoge concentraties in bepaalde organen ontstaan.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>De uitkomsten van dit project geven inzicht in de migratie en verdeling van drie representatieve nanogeneesmiddelen in de diverse organen. Dit zijn een nanogeneesmiddel gebaseerd op een polymeer plastic structuur, gebaseerd op vetdeeltjes en gebaseerd op een metaal (gouddeeltjes). Deze nanoformuleringen en varianten daarop staan in de belangstelling en worden onderzocht op hun gebruik als nanogeneesmiddel. Op basis van de resultaten van deze distributie studies zal er een schema opgesteld worden dat door ontwikkelaars van nieuwe nanogeneesmiddelen kan worden gebruikt om de orgaan distributie van hun nanogeneesmiddel te onderzoeken. Daarnaast zullen de uitkomsten van de studie naar de migratie in organen gebruikt worden voor de evaluatie van in vitro celkweekmodellen voor distributie (onder andere naar de opname van geneesmiddelen door cellen).</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Er zullen ratten gebruikt worden voor dit onderzoek omdat dit het aangewezen proefdier is in de toxicologie. Er zullen maximaal 2916 ratten worden gebruikt voor dit onderzoek.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Als gevolg van de toxiciteit kunnen de dieren gewicht verliezen en minder actief worden.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Licht ongerief ontstaat bij 52% van de dieren (bij de eenmalige orale of intraveneuze toediening), en matig ongerief ontstaat bij 48% van de dieren (bij de herhaalde orale of intraveneuze toediening).</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren worden onder anesthesie gedood en de organen worden verwijderd en onderzocht op de aanwezigheid van het nanogeneesmiddel.</p>

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p> <p>De weefselverdeling van een geneesmiddel kan alleen in een dier onderzocht worden. Wel zullen de resultaten gebruikt worden voor de evaluatie van een in vitro model voor het meten van de passage van een nanogeneesmiddel over een in vitro model voor opname vanuit de darm.</p> <p>Ook zullen de resultaten gebruikt worden voor de evaluatie van de opname van de nanogeneesmiddelen in gecompliceerde in vitro celkweek modellen bestaande uit meerdere celtypen</p>
-----	--

#### 4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Het minimale aantal dieren wordt gebruikt zoals aangegeven in een bestaande OECD\* richtlijn voor kinetiek studies.

\*De OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development, in het Nederlands OESO, Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling) stelt onder andere richtlijnen op voor het onderzoek naar de veiligheid en schadelijkheid van chemische stoffen. Deze richtlijnen worden in de hele wereld geaccepteerd om de mogelijke schadelijkheid van stoffen aan te tonen. Een van de OECD richtlijnen gaat over onderzoek naar de weefselverdeling van stoffen in het lichaam.

#### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De nanogeneesmiddelen zullen worden toegediend op een manier die vergelijkbaar is met de meest voorkomende behandelingen bij de mens: oraal en intraveneus (in de bloedbaan). De experimenten worden uitgevoerd in de rat omdat er over de rat reeds zeer veel kennis beschikbaar is op basis van eerder uitgevoerde kinetiek en toxicologische studies.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De dieren worden sociaal gehuisvest en de kooien zullen kooiverrijking krijgen. Alle handelingen aan de dieren worden alleen door geschoold personeel uitgevoerd. De dieren worden dagelijks gecontroleerd op hun gezondheidsstatus. Indien nodig worden dieren die ernstig lijden op basis van humane eindpunten eerder uit het experiment verwijderd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

19 november 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee