



<b>Algemene gegevens</b>	
PPS-nummer	AF-14304
Titel	Functional food mondspray met ovomucine-bevattende microdruppels ter bestrijding van het droge mond syndroom
Thema	A&F 6 Gezondheid
Uitvoerende kennisinstelling(en)	WFBR
Projectleider onderzoek (naam en e-mailadres)	Heleen van den Bosch heleen.vandenbosch@wur.nl
Penvoerder PPS (namens private partij, naam)	Sanne van der Made & Marcel Bivert <a href="mailto:sanne.van.der.made@newtricious.nl">sanne.van.der.made@newtricious.nl</a> <a href="mailto:marcel.bivert@newtricious.nl">marcel.bivert@newtricious.nl</a>
Contactpersoon overheid	Cor Wevers
Adres van de projectwebsite	<a href="https://topsectoragrifood.nl/project/functional-food-mondspray-met-ovomucine-bevattende-microdruppels/">https://topsectoragrifood.nl/project/functional-food-mondspray-met-ovomucine-bevattende-microdruppels/</a>
Startdatum	1-1-2017
Einddatum	31-12-2019 (oorspronkelijk 31-12-2018)

<b>Goedkeuring penvoerder/consortium</b>	
De eindrapportage dient te worden besproken met de penvoerder/het consortium. De TKI('s) nemen graag kennis van eventuele opmerkingen over de rapportage.	
De penvoerder heeft namens het consortium de eindrapportage	<input checked="" type="checkbox"/> goedgekeurd <input type="checkbox"/> niet goedgekeurd
Eventuele opmerkingen over de eindrapportage:	

<b>Consortium</b>	
Zijn er wijzigingen geweest in het consortium/de project-partners? Zo ja, benoem deze	nee

<b>Inhoudelijke samenvatting van het project</b>	
Probleemomschrijving	Xerostomie, hyposalivatie of droge mond syndroom (DMS) is een aandoening waarbij te weinig speeksel wordt gevormd. Personen met DMS klagen vaak over het droge, plakkerige gevoel in de mond, hebben moeite met kauwen en slikken van voedsel en beschrijven een verminderd smaakgevoel <sup>1</sup> . Bovendien zijn patiënten gevoeliger voor infecties in de mondholte. De aandoening treedt onder andere op bij patiënten met het Sjögren syndroom (in Nederland ca. 100.000), bij patiënten die (combinaties van) bepaalde medicijnen gebruiken (schatting in Nederland: 1- 1.5 miljoen) en bij mensen die zijn bestraald in het hals gebied. Momenteel zijn er geen adequate

<sup>1</sup> Visvanathan V, Nix P. Managing the patient presenting with xerostomia: a review. International journal of clinical practice. 2010 Feb;64(3):404-7. PubMed PMID: 19817913.

	remedies voorhanden. Uit een artikel van Furness et al <sup>2</sup> blijkt dat er geen hard bewijs is voor de effectiviteit van plaatselijke speeksel-stimulerende methoden, en ook in een door ACTA uitgevoerde metastudie lijken de positieve effecten van de thans beschikbare middelen op DMS in het algemeen gering <sup>3</sup> . Uit een onderzoek onder leden van de Nederlandse Vereniging van Sjögrenpatiënten is gebleken dat meer dan de helft van de ondervraagden stopt met gebruik van speekselsubstituten of andere producten om DMS te verlichten. Als belangrijkste redenen werden onvoldoende werkzaamheid en een onaangename smaak genoemd.
Doelen van het project	Het doel is om een mondspray te ontwikkelen voor mensen met een droge mond. De spray zal gebaseerd worden op het eiwit ovomucine uit kippenei. Dit omdat ovomucine een reologisch gedrag vertoont dat erg lijkt op humaan speeksel. De mondspray zal uiteindelijk in een humane studie getest worden.

<b>Resultaten</b>	
Beoogde resultaten uit het projectplan  <i>Markt- en IP-verkenning</i>	<p>De deelnemers binnen dit voorstel hadden het voornemen om een functional food product te ontwikkelen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) bestaande uit een mondspray met een geavanceerde spray-nozzle op basis van silicon wafer-technologie, waarmee</li> <li>2) microdruppels van gelijke grootte worden verneveld, die</li> <li>3) het uit kippeneieren afkomstige ovomucine of opgezuiverde delen daarvan bevatten ter vervanging van, of aanvulling op humaan mucine, waardoor</li> <li>4) patiënten een significante verbetering ervaren, zowel voor wat betreft functionaliteit als werkingsduur van de mondbevochtiging.</li> </ol> <p><b>Werkpakketten die in het projectplan gedefinieerd waren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zuivering op laboratoriumschaal (ca. 1 liter)</li> <li>- Opzuivering op pilotplantschaal (ca. 50 liter)</li> <li>- Opzuivering op (semi-)productieschaal</li> <li>- Vaststellen van opbrengst en zuiverheid</li> <li>- Methode om het ovomucine preparaat oplosbaar of in een andere verwerkbare vorm te brengen</li> <li>- Hydrolyseren en verbinden van ovomucine-ketens</li> <li>- Opzuiveren en karakteriseren van ovomucine-fracties</li> <li>- Reologisch gedrag van ovomucine-fracties in water</li> <li>- Invloed van surfactants en verdikkingsmiddelen op het reologisch gedrag</li> <li>- Reologisch gedrag in een epitheelcel-modelsysteem</li> <li>- Externe testen bij Medspray</li> <li>- Smaakproeven en toevoeging aromacomponenten</li> <li>- Goedkeuring Medische Ethische Toetsingscommissie</li> <li>- Rekrutering patiënten</li> <li>- Klinische studie: intake</li> <li>- Disseminatie en communicatie</li> <li>- Registratie- en exploitatievoorbereiding</li> </ul>
Behaalde resultaten	<p><b>Opzuivering ovomucine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er is een productieprotocol ontwikkeld voor de winning en zuivering van het zeer viskeuze ovomucine uit kippenei-eiwit. Dit protocol is geoptimaliseerd tot een economisch bruikbaar protocol dat op industriële schaal kan worden uitgevoerd.</li> <li>• Met behulp van SDS-Page is vastgesteld dat het isolaat voldoende zuiver is.</li> </ul>

<sup>2</sup> Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;9:CD009603. PubMed PMID: 24006231.

<sup>3</sup> Bots C, Ouzzine R, Brand H. Effectiviteit van speekselsubstituten ter verlichting van monddroogte. Het tandheelkundig jaar. 2015;in press.

- Met behulp van reologie experimenten is aangetoond dat een ovomucine oplossing wat betreft reologie erg lijkt op humaan speeksel.
- Met behulp van hydrolyse met verschillende foodgrade proteases en verschillende milde condities is geprobeerd gedroogd ovomucine weer goed in oplossing te krijgen. De viscositeit werd echter bij de mildste conditie al aangetast. Dit bleek dus niet bruikbaar. Ook het gebruik van surfactants verbeterde de oplosbaarheid niet.
- Het is niet mogelijk om ge(vries)droogd intact ovomucine weer goed in oplossing te brengen. Daarom wordt het verse product in de spray verwerkt.

#### **Microbiologische veiligheid en houdbaarheid**

- Met behulp van variaties op het standaard pasteurisatie protocol van projectpartner Bouwhuis Enthoven bleek het niet mogelijk om het verse product microbiologisch veilig op pasteurisatie-niveau te krijgen.
- Pulsed Electric Field (PEF) experimenten bleken te bewerkelijk om het ovomucine microbiologisch veilig te krijgen. De PEF behandelkamer werd in veel gevallen zodanig aangetast dat deze niet meer bruikbaar was. Er werden veel bacteriën gedood, maar de consistentie van het ovomucine veranderde ook.
- Gamma-straling met een dosis van 5kGy zorgt ervoor dat het product een laag genoeg kiemgetal krijgt en er geen pathogene bacteriën meer aanwezig zijn. Eventuele kleine klontjes die ontstaan bij de gamma-bestraling kunnen worden verwijderd met een GAF-Filter. De viscositeit van het gamma-bestraalde ovomucine blijft onveranderd. De houdbaarheid van het product is bij kamer temperatuur inmiddels 9 maanden.

#### **Smaakproeven**

- Er is een inventarisatie gemaakt van de huidige mondsprays en mondgel-producten. Een deel van deze huidige producten is ook geproefd. Deze producten zijn gebruikt als uitgangspunt voor de ontwikkeling van een nieuw product op basis van ovomucine. De op de markt verkrijgbare middelen worden door patiënten als onvoldoende geschikt ervaren. Oorzaken liggen in (de combinatie van) 1) reologisch gedrag dat onvoldoende op speeksel lijkt, 2) een onaangename smaak en 3) negatieve sensaties zoals een plakkerig gevoel. Daarom zijn deze producten tevens gebruikt als voorbeeld hoe het juist niet moet.
- Microbiologisch veilig ovomucine is gebruikt in smaakproeven met Sjögren patiënten. Deze vrijwilligers waren gerekruteerd via de website van Nationale Vereniging Sjögren Patiënten (NVSP) en op regiobijeenkomsten. Na deze inventarisatie van smaakvoorkeuren bij Sjögren patiënten is er een breed geaccepteerd aroma op het product gezet.

#### **Kunstspeekselgebruik en -preferenties van Sjögrenpatiënten**

Er is een onderzoek uitgevoerd naar kunstspeekselgebruik en -preferenties van Sjögrenpatiënten en patiënten die hoofd-halsbestraling hebben ondergaan. Hierover is een onderzoeksrapport geschreven.

#### **Productprofiel**

Mede op basis van het onderzoek onder Sjögrenpatiënten is een eerste productprofiel van de te ontwikkelen mondspray opgesteld.

#### **Medspray technologie**

Experimenten met sprayers met de spraytechnologie (silicon wafers) van Medspray waren hoopgevend. Er zijn sprayers gebruikt met poriën van 30µm en daarmee kon een paar milliliter van het product worden gesprayd. Het product vertoonde na het sprayen nog dezelfde reologische eigenschappen. Echter bleek het te kostbaar om in sprayers met poriën van 50µm te investeren en is er besloten om het product te verspreiden mbv de veel goedkopere gangbare sprayers. Na sprayen via een spuitnozzle in deze sprayers vertoont

	<p>het product dezelfde reologie als direct na opzuiveren en conserveren.</p> <p><b>Humane studie</b> De Medisch Ethische ToetsingsCommissie VU medisch centrum heeft op 13 september 2019 een positief oordeel gegeven over de uitvoering van de humane studie. Direct daarna is gestart met het werven van deelnemers. Momenteel (februari 2020) worden de laatste deelnemers geïnccludeerd. Resultaten worden in het tweede kwartaal van 2020 verwacht.</p> <p><b>IP</b> Er is met behulp van een patentsearch een overzicht van de patentsituatie gemaakt met betrekking tot ovomucine-isolatie uit eieren en toepassing van ovomucine en hydrolysaten daarvan in oral care producten (met name als speekselvervanger), producten voor de vermindering van klachten van droge ogen en producten om pijn in gewrichten te verminderen. De search liet zien dat het aanvragen van octrooi op een product met ovomucine voor het bestrijden van het droge mond syndroom lastig zou zijn. Wellicht bieden de resultaten vanuit de klinische studie wel ruimte voor het aanvragen van IP op de toepassing van de ontwikkelde mondspray.</p>
<p>Geef een toelichting op eventuele wijzigingen t.o.v. het projectplan.</p>	<p><b>Medspray technologie</b> Er zijn experimenten uitgevoerd met de sprayer technologie van Medspray. Echter, op basis van kosten en beschikbare nozzle-groottes, na intensieve discussies met Medspray en bestudering van beschikbare alternatieve technologieën is er besloten om de Medspray technologie niet te gebruiken.</p> <p><b>Humane studies</b> Doordat de ovomucine-opzuivering en vooral het verkrijgen van een microbiologisch veilig product meer tijd in beslag namen dan was voorzien, kon er uiteindelijk maar 1 humane studie worden gestart. Het resultaat van de humane studie zal in een later stadium nog gemeld worden aan het TKI bureau.</p> <p><b>Onderzoek naar het toevoegen van verdikkingsmiddelen</b> Ovomucine is van zichzelf al viskeus genoeg, dus er is geen onderzoek gedaan naar de toevoeging van verdikkingsmiddelen.</p> <p><b>Reologisch gedrag in een epitheelcel-modelsysteem</b> Doordat zowel de opzuivering als het verkrijgen van een microbiologisch veilig product veel meer tijd in beslag namen dan was voorzien, is dit onderdeel komen te vervallen. Een geschikte epitheliale mondcellijn was inmiddels wel aangeschaft en in kweek genomen en kan desgewenst in een later stadium nog worden gebruikt.</p>

<b>Wat heeft het project opgeleverd voor</b>	
<p>Betrokken kennisinstellingen (wetenschappelijk, nieuwe technologie, samenwerking)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Goede samenwerking met bedrijfspartijen</li> <li>- De samenwerking tussen ACTA en WFBR heeft geleid tot een nieuw, innovatief concept voor het bestrijden van het droge mond syndroom.</li> <li>- WFBR is er in samenwerking met de betrokken bedrijven in geslaagd om een zeer viskeus eiwit op te zuiveren en microbiologisch veilig te maken. Het is daarmee geschikt voor humane toepassing.</li> <li>- Bovendien zijn er nieuwe ideeën ontwikkeld om met hetzelfde eiwit nieuwe toepassingen te ontwikkelen.</li> </ul>
<p>Betrokken bedrijven (toepassing van resultaten in de praktijk, en op welke termijn?)</p>	<p>Het project heeft Newtricious en Bouwhuis Enthoven kennis opgeleverd over de verwerkbaarheid en toepassing van ovomucine. Of het product daadwerkelijk vermarktbaar is in de huidige toepassing is afhankelijk van de uitkomsten van de klinische studie.</p>

Maatschappij (sociaal, milieu, economie)	Indien de humane studie tot positieve resultaten leidt, zorgt het voor een oplossing van een probleem waarvoor op dit moment geen adequate oplossing is. Maatschappelijk gezien kan dit leiden tot verlichting van ernstige gezondheidsklachten en gerelateerde kosten.
Evt. andere stakeholders (spin offs)	Indien de humane studie laat zien dat het product van meerwaarde is, kunnen de volgende patiënten van het product profiteren: Sjögren patiënten (Sjögren vereniging), patiënten die bestraald zijn in het hals-/nekgebied, intensive care patiënten en patiënten die medicijnen gebruiken die een droge mond veroorzaken.

<b>Follow-up</b>	
Is er sprake van een of meer octrooi-aanvragen (first filings) vanuit deze PPS?	Nee
Komen er vervolg projecten? Zo ja, geef een toelichting (bv. contractonderzoek dat voortkomt uit dit project, aanvullende subsidies die zijn verkregen, nieuwe PPS)	Het vervolg van dit project is afhankelijk van de uitkomsten van de klinische studie. Deze worden in het tweede kwartaal van 2020 verwacht. Nieuwe (PPS) ideeën voor gezamenlijk onderzoek worden momenteel besproken.

<b>Opgeleverde producten gedurende de gehele looptijd van de PPS</b> (geef de titels en/of omschrijvingen van de producten / deliverables of een link naar de producten op de projectwebsite of andere openbare websites)
<u>Wetenschappelijke artikelen:</u>  Binnenkort wordt er een wetenschappelijke publicatie ingediend met hierin data over kunstspeekselgebruik en -preferenties van Sjögrenpatiënten en patiënten die hoofd-halsbestraling hebben ondergaan. Verder ligt het in de verwachting dat ACTA een wetenschappelijke publicatie gaat schrijven over de uitkomsten van de humane studie.
<u>Externe rapporten:</u>  Er is een onderzoeksrapport geproduceerd over kunstspeekselgebruik en -preferenties van Sjögrenpatiënten en patiënten die hoofd-halsbestraling hebben ondergaan.
<u>Artikelen in vakbladen:</u>  In 't Ogenblikje, het blad van de Nederlandse Vereniging voor Sjögren Patiënten is aandacht besteed aan de participatie van de patiëntenvereniging bij het onderzoek : BRAND H, OOSTERBAAN M. 2018. Wordt het lekkerder, beter? NVSP helpt bij onderzoek naar nieuw kunstspeeksel. 't Ogenblikje 32(127): 23
<u>Inleidingen/posters tijdens workshops, congressen en symposia:</u>  Op de landelijke contactdag van de Nederlandse Vereniging voor Sjögren Patiënten is in 2019 een lezing gegeven over kunstspeeksels. Ter plaatse zijn mensen opgeroepen om als vrijwilliger aan het klinisch onderzoek mee te doen. Voor de komende landelijke contactdag van de Nederlandse Vereniging voor Sjögren Patiënten in Oktober 2020 staat een presentatie over het huidige onderzoek gepland.
<u>TV/ Radio / Social Media / Krant:</u>  Om voldoende deelnemers voor het onderzoek te rekruteren is via het blad van de patiëntenvereniging voor Sjögren patiënten (NVSP; <a href="https://www.nvsp.nl/nieuws/148-vrijwilligers-gezocht-voor-onderzoek.html">https://www.nvsp.nl/nieuws/148-vrijwilligers-gezocht-voor-onderzoek.html</a> ) en social media bekendheid gegenereerd voor het lopende onderzoek.

Overig (Technieken, apparaten, methodes etc.):

- Er is een protocol ontwikkeld om op industriële schaal ovomucine op te zuiveren tot een bruikbaar product.
- Er is een protocol ontwikkeld om met behulp van gamma-straling een microbiologisch veilig product te verkrijgen dat bij kamertemperatuur in ieder geval 9 maanden houdbaar is.
- De Medspray technologie is uitvoerig geëvalueerd en de uitkomst van dit onderzoek was dat het ovomucine voorlopig ook verneveld kan worden via een gangbare sprayer.

<https://www.wur.nl/nl/Onderzoek-Resultaten/Onderzoeksprojecten-LNV/Expertisegebieden/kennisonline/Functional-food-mondspray-ter-bestrijding-van-het-droge-mondsyndroom.htm>

<https://topsectoragrifood.nl/project/functional-food-mondspray-met-ovomucine-bevattende-microdruppels/>