

Microdosering, mega-apparaat.

Analyse in de **hoogste** versnelling

TNO kan toxische effecten van nieuwe medicijnen testen op mensen in plaats van op proefdieren dankzij de **accelerated massaspectrometer** en microdosering.

SHURAILA STOPPEL

Sinds kort beschikt TNO Zeist, als enige op het Europese vasteland, over een *accelerated massaspectrometer* (AMS) voor biomedisch onderzoek. "Daarmee kunnen we extreem kleine hoeveelheden radioactieve tracers meten en microdoseringstudies doen", vertelt Wouter Vaes, technologiemanager microdosering-onderzoek. "Bij microdosering doseren we nieuwe medicijnen in een extreem lage hoeveelheid, zodat de vrijwilligers geen toxische effecten en geen farmacologische effecten ondervinden van het met ^{14}C gelabelde medicijn. Maar het lichaam neemt het medicijn wel op en distribueert en metaboliseert de stof. Zodoende kunnen we de kinetiek en biobeschikbaarheid in het bloed meten bij mensen in plaats van proefdieren."

Met de AMS en de microdoseringstechniek is de ontwikkeling van geneesmiddelen enorm te versnellen en goedkoper te maken, meent Vaes. "Dure klinische studies zijn immers niet nodig als in een vroeg stadium blijkt dat een medicijn niet voldoet. En uit een serie potentiële nieuwe medicijnen kunnen we de beste kiezen om verder te ontwikkelen. Dat scheelt veel dierproeven."

Helemaal dierproefvrij is het proces echter nog niet. "Om de dosering te bepalen, moeten we eerst de dosis weten waarbij in knaagdieren de bijwerkingen beginnen. Daar gaan we honderd keer onder zitten en dat is de microdosis." De kinetiek van

de microdosering kun je, bij orale toediening voor 80 procent en voor intraveneuze toediening voor bijna alle gevallen, lineair extrapoleren naar de hogere therapeutische doseringen.

MONSTERVOORBEREIDING

Normale massaspectrometers ioniseren een stof en detecteren aan de hand van het molecuulgewicht om welke stof het gaat. De AMS is zeker duizend keer gevoeliger

'Eigenlijk is het een geavanceerde radioactiviteitsmeter'

omdat hij uit grafiet C^- ionen genereert die je eerst versnelt in een deeltjesversneller voordat ze massa-analyse ondergaan. "Maar we moeten het monster, bijvoorbeeld serum, daarvoor wel eerst via een aantal reacties omzetten in grafiet. Daarbij vriesdrogen en verbranden we dit. Het CO_2 -gas dat hierbij ontstaat, vangen we af en reduceren we tot grafiet."

Die monstervoorbereiding is moeilijk, want in het proces van vloeistof via gas naar vaste stof mag er geen CO_2 uit de buitenlucht in het monster terechtkomen. Ook beperkt hij de toepassingsmogelijkheden. "Hoewel het apparaat ongelooflijk gevoelig kan meten, krijgen we er dus geen structuurinformatie mee. Eigenlijk is de AMS een geavanceerde radioactiviteitsmeter", aldus Vaes.

"Uiteindelijk willen we de monstervoorbereiding, die nu nog ingewikkeld is, zodanig aanpassen dat zij past in klinisch bioanalytisch onderzoek", vertelt Vaes. "We bestuderen namelijk de mogelijkheden om de AMS te koppelen aan biomedische apparatuur, zoals een HPLC. Dan kunnen we makkelijker naar metabolieten kijken en kan de AMS een goede methode voor bioanalyse worden."

KINDERMEDICIJNEN

Binnenkort start TNO met de AMS onderzoek naar de kinetiek van medicijnen bij kinderen tussen 0 en 2 jaar. "We hebben net gehoord dat we daarvoor Europees onderzoeksgeld krijgen. Er is namelijk niet voldoende bekend over medicijnkinetiek bij hele jonge kinderen. Met de AMS hebben we een methode om bij hen toch data van nieuwe medicijnen te krijgen."

Ook in andere vakgebieden gebruiken ze de AMS, bijvoorbeeld in de archeologie voor dateringsonderzoek. "Maar op ons apparaat mag geen dateringsonderzoek plaatsvinden. Zij meten nóg veel gevoeliger. Een kleine contaminatie, zou een dramatisch verkeerde datering geven." De machine uitlezen aan archeologen, doet Vaes dan ook niet. "Wij gebruiken haar alleen voor biomedische doeleinden."

Daarbij staat TNO in principe wel open voor samenwerkingen. "Maar het is een uniek apparaat. De monstervoorbereiding is complex en alleen speciaal opgeleide mensen kunnen de bediening van het apparaat uitvoeren." Even binnenlopen voor een meting is voorlopig dus niet mogelijk.