

Comparative metabolism of warfarin and acenocoumarol: stereoselectivity in oxidative and reductive biotransformation routes

Citation for published version (APA):

Hermans, J. J. R. M. (1993). *Comparative metabolism of warfarin and acenocoumarol: stereoselectivity in oxidative and reductive biotransformation routes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19921217jh>

Document status and date:

Published: 01/01/1993

DOI:

[10.26481/dis.19921217jh](https://doi.org/10.26481/dis.19921217jh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Stellingen

behorende bij het proefschrift

Comparative metabolism of warfarin and acenocoumarol: stereoselectivity in oxidative and reductive biotransformation routes.

1. Prelog's regel om de product stereoselectiviteit van de enzymatische reductie van prochirale ketonen te voorspellen (Prelog V., 1964; *Pure Appl.Chem.* **9**: 119-130) kan niet zonder meer voor elk reductase worden toegepast (dit proefschrift).
2. Substitutie aan de phenyl ring van warfarine heeft niet alleen invloed op de regio- en stereoselectiviteit van de coumarine ring hydroxylering door cytochroom P450 isoenzymen, maar bepaalt ook de relatieve bijdrage van de isoenzymen in de totale metabole klaring van het 4-hydroxycoumarine (dit proefschrift).
3. Het bepalen van vormingssnelheden van metabolieten bij slechts één substraat concentratie *in vitro* geeft geen informatie over de metabole klaring *in vivo* (dit proefschrift).
4. Bestudering van de functie van de vitamine K cyclus in extrahepatische weefsels wordt bemoeilijkt door het antistollingseffect van remmers van dit systeem en door het ontbreken van kennis ten aanzien van de fysiologische reductor van het vitamine K (epoxide) reductase.
5. Reductie van prochirale ketonen door microorganismen kan een belangrijke bijdrage leveren aan de productie van zuivere stereoisomeren (Heidlas et al, 1991; *Enz. Microbial. Technol.* **13**: 817-821).
6. Een lichte eutrofiëring hoeft niet nadelig te zijn voor de visstand (Boddeke D., *rapport RIVO*, 1992).
7. Proefdier-mens extrapolatie van data van cytochroom P450 gemedieerd metabolisme wordt sterk bemoeilijkt, zo niet onmogelijk gemaakt, door het feit dat verandering van slechts één aminozuur (Lindberg and Negishi, 1989; *Nature* **339**: 632-634) in een cytochroom P450 isoenzym de substraat specificiteit en het katalytisch vermogen hiervan sterk kan veranderen.
8. Het geven van IC50 waarden, zonder inzicht in het mechanisme van inhibitie, heeft weinig zin.
9. De groeiende kennis van de risico's waaraan de mens wordt blootgesteld, noopt het individu een leefstijl aan te nemen aan de hand van zorgvuldige kosten-baten analyses.

10. De huidige tendens dat er in de (schaak)grootmeester praktijk meestal voor gesloten en half-open openingssystemen wordt gekozen heeft niet zozeer te maken met het feit dat de open systemen inferieur zouden zijn, maar dient als een mode-verschijnsel te worden opgevat.
11. Het veelvuldig gebruik van de term "vernieuwing" in beleidskwesties hangt mogelijkerwijs samen met het feit dat deze term in de moderne spelling slechts één letter verschilt van "vernieling".
12. De ontwikkeling van steeds gevoeliger chemisch-analytische methodes om de "besmetting" van het milieu met bepaalde componenten aan te tonen dient gepaard te gaan met de ontwikkeling van gevoelige en betrouwbare methodes van effect monitoring om tot een reële normstelling te komen.

J.J.R.M. Hermans

Maastricht, 17 december 1992