

De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 3

De ontwikkeling van de chemie
van 1945 tot het begin van de jaren tachtig

Redactie:
Ernst Homburg en Lodewijk Palm

Uitgegeven door Delft University Press in 2004
(Copyright 2004 by Delft University Press)

Met toestemming van IOS Press, Amsterdam
op de KNCV/CHG website geplaatst

Chemie in meervoud

Hoofdstuk 15

Henk Timmerman
Farmacochemie: het ontstaan van een nieuwe subdiscipline

(Oorspronkelijke pagina's: 267-276. Noten: 373-375)

15. Farmacochemie: het ontstaan van een nieuwe subdiscipline

*Henk Timmerman**

De term farmacochemie is in Nederland geïntroduceerd door W.Th. Nauta in zijn inaugurele rede aan de Vrije Universiteit in 1955.¹ Nauta wilde de Engelse term ‘medicinal chemistry’ vermijden en voelde kennelijk weinig voor de in Vlaanderen gebruikte uitdrukking ‘medicinale chemie’.² Bovendien wilde hij verwarring voorkomen met de term ‘medische chemie’, waarmee in Nederland in het verleden wel de biochemie werd aangeduid. Zijn poging het nieuwe begrip in te voeren was succesvol, want het woord farmacochemie wordt inmiddels – ook internationaal – als equivalent met ‘medicinal chemistry’ gebruikt.³

Farmacochemie laat zich definiëren als de chemische sub-discipline die zich richt op “het ontwerpen en synthetiseren van verbindingen met een geselecteerde biologische activiteit, de structuurvaststelling, het bepalen en interpreteren van de biologische activiteit op moleculair niveau, de bestudering van de relatie tussen de structuur en de biologische activiteit en op basis daarvan het ontwerpen van nieuwe, voor de bedoelde activiteit geoptimaliseerde verbindingen.”⁴

Het vak heeft op basis van deze definitie een transdisciplinair karakter, waarbij er sprake is van een cirkelvormig proces. In deze cirkel kan het farmacochemische proces op diverse manieren starten. In het verleden stond de synthese centraal, in latere jaren kwam het accent te liggen op de relaties tussen structuren en activiteit (SAR), terwijl heden ten dage het zogeheten ‘modellieren’ – het simuleren van de moleculaire interactie tussen de actieve stof en de receptor (een eiwit) met behulp van de computer – veelal het startpunt is.

Farmacochemie is een jonge discipline. Toen rond 1850 de synthetisch-organische chemie ontstond (A.W.H. Kolbe, W.H. Perkin, P.E.M. Berthelot) en de farmacologie een experimenteel karakter kreeg (R. Buchheim), werd het mogelijk nieuwe geneesmiddelen te synthetiseren en te karakteriseren.⁵ Kort daarna verschenen de eerste publicaties over de relaties tussen structuur en biologische activiteit (A. Crum-Brown en T.R. Fraser; P. Ehrlich).⁶ Deze overgang naar

* De auteur nam met belangstelling kennis van de volgende ‘voorstudies’ voor het huidige boek: A.G. van Velzen (DSM Research, Delft), samenvattingen van ontwikkelingen bij Gist-brocades, Delft op de gebieden: gist, antibiotica, β -lactamen, steroïden, enzymen, farmaceutische eindproducten en fermentatie & modellering (1999-2000); M.B. Groen (Organon), ‘De chemische research van NV Organon (1945-1980)’, september 1998; J.L.M.A. Schlatmann (ex-Solvay Pharmaceuticals), informatie over ontwikkelingen op het gebied van vitaminen, Q-SAR en lactulose bij Philips Duphar (1999). Er is echter in overleg met de redacteurs voor gekozen het huidige hoofdstuk voornamelijk te beperken tot de ontwikkeling van de (academische) farmacochemie. De auteur dankt F.J. Zeelen (ex-Organon) voor de door hem gegeven informatie.

synthetische geneesmiddelen en farmacologische studies was een geweldige verandering. Tot die tijd waren geneesmiddelen of van natuurlijke oorsprong, of anorganisch. Inzichten met betrekking tot het bestaan van een relatie tussen de chemische structuur van een verbinding en haar biologische activiteit kwamen nu in de plaats van door sommigen gekoesterde denkbeelden waarin werd verondersteld dat de vorm van een natuurlijk product (bijvoorbeeld de walnoot voor hersenziekten), of de kleur (bijvoorbeeld rode bieten voor bloedziekten), of zelfs de naam (bijvoorbeeld pissebedden voor bedplassen) zouden kunnen wijzen op een therapeutisch effect van (extracten van) deze producten.⁷

Op basis van de stormachtige opkomst van synthetisch-farmaceutische industrie in de tweede helft van de negentiende eeuw veronderstelden sommigen dat het spoedig mogelijk zou zijn geneesmiddelen daadwerkelijk te 'ontwerpen': voor elke ziekte een selectief middel.⁸ De ontwikkeling is echter geheel anders geweest. Nieuwe geneesmiddelen konden wél worden gemaakt, maar lange tijd niet worden 'ontworpen'. De organische chemie leverde nieuwe moleculen, waarvan de biologische activiteit achteraf door dierproeven werd vastgesteld. Chemici, biologen en farmacologen werkten daarbij onafhankelijk van elkaar. Het onderzoek was weliswaar multidisciplinair, maar niet interdisciplinair. Van ontwerpen kwam niets.

Dit 'zoeken en soms vinden' heeft tot halverwege de twintigste eeuw geduurd. Dankzij de zeer grootschalige inzet van de organische chemie en het vervolgens 'screenen' van verbindingen met behulp van dierproeven door vooral Duitse, Zwitserse, Amerikaanse en Britse farmaceutische bedrijven werden er in de eerste helft van de twintigste eeuw veel nieuwe geneesmiddelen geïntroduceerd: de sulfonamiden en penicillines voor infectieziekten, de lokaal-anesthetica, anti-histaminica, slaapmiddelen, anti-depressiva, anti-psychotica, bloeddrukverlagers en nog vele andere. Vele van deze producten zijn nog steeds zeer succesvol. Vaak waren echter hun werkingsmechanismen onbekend. Niet zelden hebben de gevonden werkzame stoffen achteraf juist bijgedragen tot het ontrafelen van fysiologische en pathologische processen. Een fraai voorbeeld vormen de benzodiazepines (valium, librium) waarvoor pas jaren na de introductie specifieke receptoren werden geïdentificeerd. Het is daarbij opvallend dat nu nog steeds geen lichaamseigen stof is gevonden die als fysiologisch ligand met deze benzodiazepine-receptoren reageert.

Er zijn verschillende redenen waarom het zo lang onmogelijk is geweest biologisch actieve stoffen te ontwerpen. In de eerste plaats is het moeilijk de ruimtelijke structuur van een stof exact te omschrijven, zeker als het gaat om de structuur in de zogeheten 'biofase', waarin de stof in een biologisch systeem reageert met een receptor. Een tweede oorzaak is de zeer beperkte informatie over de structuur van de receptoren en over de mechanismen die aan de biologische activiteit ten grondslag liggen in het algemeen. In de derde plaats, tenslotte, kon er pas vooruitgang worden geboekt toen snelle computers beschikbaar kwamen. Want zelfs wanneer het mogelijk zou zijn de structuur in een aantal parameters vast te leggen en de biologische activiteit op moleculair niveau precies te omschrijven, dan nog zou de relatie tussen de structuur en activiteit binnen een reeks verbindingen tot meervoudige regressievergelijkingen leiden die alleen met behulp van computers zouden kunnen worden opgelost.

DE OPKOMST VAN DE FARMACOCHEMIE NA DE TWEEDE WERELDOORLOG

In de jaren na de Tweede Wereldoorlog hebben zich belangrijke ontwikkelingen voorgedaan die grote gevolgen hadden voor de farmacochemie: nieuwe methoden en technieken om de (ruimtelijke) structuur van verbindingen vast te stellen (spectroscopie, theoretische chemie, kristallografie) kwamen beschikbaar; er vond een overgang plaats van een op dierfarmacologie gebaseerd testen naar *in vitro*-systemen (eerst geïsoleerde organen, later geïsoleerde celsystemen en

gemuteerde receptoren, de moleculaire biologie); en tenslotte maakte de introductie van de computer structuurberekeningen mogelijk, eerst aan kleine (geneesmiddel)moleculen, maar later ook aan grote eiwit(receptor)moleculen.

Het is interessant vast te stellen dat Nederlandse wetenschappers belangrijke bijdragen hebben geleverd aan de ontwikkeling van de moderne farmacochemie, maar tegelijkertijd is het teleurstellend te moeten constateren dat dit niet heeft geleid tot het ontstaan van een sterke positie van Nederland op het gebied van innovatieve industriële geneesmiddelresearch. Omstreeks 1960 kende Nederland enkele kleine tot middelgrote farmaceutische industrieën die elk een specifieke lijn van producten op de markt bracht. De nadruk lag bij deze industrieën op de productie; eigen research was nog weinig ontwikkeld. Terwijl ondernemingen als de Amsterdamsche Chinine-Fabriek (ACF), de Nederlandsche Cocaïne-Fabriek en Zwitsal zich toededen op de extractie van producten uit planten, specialiseerde Organon zich in de isolatie van hormonen uit dierlijk materiaal. Synthetische of semi-synthetische geneesmiddelen werden op de markt gebracht door onder meer Philips-Van Houten (later Philips-Duphar, nu Solvay Pharmaceuticals) (vitamine D), de Gist- en Spiritusfabrieken (antibiotica) en Brocades (orfenadrine, cylandelaat). Het aandeel van (semi)synthetische geneesmiddelen groeide daarbij sterk.⁹

In die tijd bestonden er opvallend rechtstreekse banden tussen bepaalde industrieën en universitaire onderzoeksgroepen. Zo had Organon sterke banden met de groep van de farmacoloog E. Laqueur aan de UvA,¹⁰ onderhield de Leidse organicus E. Havinga nauwe relaties met Philips-Duphar,¹¹ en combineerde Nauta zijn buitengewone hoogleraarschap aan de VU met de functie van researchleider bij Brocades. Nadat hij in 1972 gewoon hoogleraar farmacochemie was geworden bleef Nauta als adviseur aan Brocades verbonden.¹² Door verschillende oorzaken, waaronder zeker de ‘democratiseringsgolf’, kwam er in de jaren daarna aan dit soort intensieve relaties een einde.

Was er bij de industrie omstreeks 1960 nog weinig sprake van innovatieve research naar nieuwe geneesmiddelen, het farmaceutische onderwijs bij de universiteiten beperkte zich toen veelal tot de traditionele disciplines als farmaceutische analyse, farmacognosie, farmacologie en recepteerkunde. In het leerboek *Inleiding tot de algemene farmacologie* van de Leidse hoogleraar S.E. de Jongh wordt in dit verband opgemerkt:

“Nu wij inzicht beginnen te verwerven (...) kan men vermoedens koesteren omtrent de aard [van de met de werking van een stof] samenhangende eigenschappen van receptoren. (...) Laat ons er onmiddellijk eraan toevoegen, dat op dit gebied het gevaar van dilettantische speculatie geenszins denkbeeldig is. (...) Farmaceutische industrieën plegen dan, in hun streven om een goed nieuw middel te vinden, *reeksen* van stoffen te vervaardigen en daaruit door ‘screening’ tot een keuze te geraken.”¹³

Inmiddels was de productie van afleveringsvormen van geneesmiddelen (pillen, ampullen, etc.) een industriële activiteit geworden, terwijl het voorheen de apotheker was die voor een actief bestanddeel de uiteindelijke vorm koos en deze ook bereidde. Deze verschuiving had uiteraard grote consequenties voor de opleiding van apothekers, niet alleen in Nederland. De industrie, die voortaan de geneesmiddelen kant en klaar afleverde, had specialisten nodig voor de synthese, de analyse, de farmacologie en toxicologie, en voor de farmaceutische technologie; en later eveneens op gebieden als SAR en ‘drug design’. In ons land waren het met name de Groningse hoogleraar J.S. Faber (farmaceut en analytisch-chemicus) en de VU-docent en Brocades-researchleider Nauta (organisch-chemicus) die zich gingen inzetten voor aanpassingen en vernieuwingen in het farmaceutische onderwijs op het gebied van de identificatie en de ontwikkeling van nieuwe stoffen die tot geneesmiddelen zouden kunnen worden ontwikkeld.

Parallel aan deze ontwikkelingen in Groningen en Amsterdam gaf E.J. Ariëns, hoogleraar farmacologie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, nationaal en internationaal belangrijke impulsen aan het vakgebied. Deze hoogintelligente en letterlijk hooggeleerde man, die op één dag was gepromoveerd tot doctor in de chemie én tot doctor in de geneeskunde, had de vaste en juiste, maar in die tijd niet algemeen geaccepteerde, overtuiging dat met name farmacologische proeven *in vitro* belangwekkende resultaten konden opleveren die het uitgangspunt zouden kunnen vormen voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.¹⁴

Ariëns vormde een succesvolle researchgroep, samen met de farmacologen J.M. van Rossum en F.G. van de Brink en de begaafde ‘technica’ A.M. Simonis. De groep introduceerde eenvoudige farmacologische *in vitro*-experimenten en paste een weinig gecompliceerde mathematische analyse toe van ligand-receptor interacties. Een andere belangrijke bijdrage was de introductie van het begrip ‘intrinsieke activiteit’, een parameter voor de mate waarin een agonist de receptor kan stimuleren. Zijn benadering, zo meende Ariëns, zou het routinematige testen van duizenden verbindingen grotendeels overbodig maken. Als een ware ‘evangelist’ bestookte hij de farmaceutische industrie met zijn ideeën. Het boek dat Ariëns met zijn collega’s in 1964 publiceerde onder de titel *Molecular pharmacology* werd een mijlpaal op dit gebied.¹⁵ ‘Drug-design’ was de provocerende titel van een boeiend internationaal symposium dat hij in 1969 in Nijmegen organiseerde. Korte tijd daarna koos hij diezelfde titel voor een succesvolle reeks monografieën die hij in de jaren zeventig publiceerde.¹⁶

Inmiddels waren bij de grotere farmaceutische bedrijven gespecialiseerde laboratoria ontstaan voor de synthese van potentiële geneesmiddelen. In Nederland was dit bijvoorbeeld het geval bij Brocades (Haarlem), Organon (Oss) en Philips-Duphar (Weesp) en, in een wat mindere mate, bij ACF (Maarn) en bij de Gist- en Spiritus-fabrieken (Delft).

Hadden scheikundigen tot ongeveer 1950 nog weinig of geen belangstelling voor biologische problemen, nu begon het tij te keren, zowel in Nederland als daarbuiten.¹⁷ In 1970 vond Nauta de tijd rijp om de krachten te bundelen en te proberen een Sectie Farmacochemie binnen de KNCV in het leven te roepen. Over de naamgeving was er enige tijd een controverse tussen Faber en Nauta, maar uiteindelijk werd het farmacochemie, een naam die later ook in enkele andere landen ingang vond. Men verkoos uiteindelijk de term farmacochemie in plaats van ‘medicinal chemistry’, omdat het woord ‘medicinal’ te nadrukkelijk op geneesmiddelen sloeg, terwijl het vakgebied ook betrekking moest hebben op biologisch-actieve stoffen met bijvoorbeeld een herbicide (onkruidverdelging) of een insecticide werking.¹⁸

Nauta en collega’s stelden een definitie op die in zijn uiteindelijke vorm bijna letterlijk door de IUPAC werd overgenomen: “Farmacochemie omvat het ontwerp en de synthese of isolatie van biologisch actieve verbindingen, de vaststelling van de structuur, de bepaling van de biologische activiteit, de verklaring van het werkingsmechanisme op moleculair niveau en de bestudering van de relatie tussen structuur en biologische activiteit” (vgl. boven).¹⁹ Voor de leden van de Sectie Farmacochemie stond nadrukkelijk voorop dat farmacochemie een onderdeel van de chemie was, maar dat bij het praktische werk de inbreng van farmacologen wezenlijk zou zijn. Omdat het een veld was met een sterk interdisciplinair karakter diende de sectie ook open te staan voor biologen en farmacologen, ook al konden dezen geen lid worden van de KNCV. Er werd daarom even overwogen een onafhankelijke vereniging in het leven te roepen, zoals dat in het Verenigd Koninkrijk was gebeurd (Society for Drug Research), of aansluiting te zoeken bij de farmaceuten (de KNMP), maar uiteindelijk besloot men tot een zogeheten ‘open sectie’ binnen de KNCV. Hoewel die gedachte aanvankelijk op enige weerstand stuitte, lukte het in september 1972 toch een officiële sectie op te richten. De eerste bestuursleden waren Nauta (voorzitter; Brocades en VU), Faber (RUG), J.L.M.A. Schlatmann (Philips-Duphar), H. Timmerman (secretaris; Brocades) en F.J. Zeelen (Organon). Deze groep stond voor de uitdaging het gesprek tussen de verschillende disciplines uit te bouwen en ook fundamentele research in dit gebied te stimuleren.

Dit was geen eenvoudige taak omdat het heersende klimaat aan de universiteiten de samenwerking tussen universiteiten en industrie steeds moeilijker maakte.

Belangrijk was dat de jonge sectie de aanzet gaf tot Europese samenwerking. In 1974 werd samen met Vlaamse farmacochemici in Noordwijkerhout een internationaal symposium over farmacochemie georganiseerd, terwijl de sinds 1977 georganiseerde reeks symposia 'Strategy in drug research' internationale bekendheid kreeg.²⁰ Sinds 1987 worden deze symposia in samenwerking met Italiaanse wetenschappers eens in de twee jaar als Noordwijkerhout-Camerino symposia beurtelings in Italië en Nederland georganiseerd.²¹

Nauta was ook één van de initiatiefnemers voor de European Federation on Medicinal Chemistry (EFMC), samen met collega's als P. Pratesi (Italië) en J. Thuillier (Frankrijk). Sinds het begin van de jaren negentig kent de EFMC de tweejaarlijkse 'Nauta Award' toe aan een Europees farmacochemicus voor haar of zijn prestaties. Nauta slaagde er ook in binnen de IUPAC een commissie voor 'medicinal chemistry' te starten, aanvankelijk onder de vlag van de organische chemie, maar later vond de 'medicinal chemistry' een plaats binnen de divisie voor voeding en gezondheid.

Een doorbraak op universitair niveau was dat Nauta omstreeks 1969 toestemming kreeg om aan de VU in Amsterdam een studierichting farmacochemie op te richten, die vanaf 1979 door zijn leerling en opvolger Timmerman werd uitgebouwd tot een internationaal bekende groep waar research en onderwijs over de gehele breedte van het vakgebied een plaats kreeg.

In Nederland beperkte het wetenschappelijk onderzoek zich niet tot de universitaire en industriële laboratoria. Bij TNO in Delft werd baanbrekend onderzoek verricht door de groep van J.A. Cohen naar het werkingsmechanisme van het enzym acetylcholine-esterase. Dit onderzoek had als voornaamste doel om bescherming te vinden tegen de gevolgen van de toepassing van remmers van dit enzym als strijdmiddelen.

ONDERZOEK AAN FARMACON-RECEPTOR INTERACTIES

Het is opvallend dat de bloeiende samenwerking tussen universiteit en industrie die zich in een in farmaceutisch opzicht succesvol land als Zweden voordeed (Astra-Zeneca), zich niet in Nederland heeft voorgedaan. In ons land is de farmaceutische industrie over het algemeen klein gebleven (met Organon als gedeeltelijke uitzondering). De reeds genoemde 'democratisering golf' van het einde van de jaren zestig kan hiervan één van de oorzaken zijn geweest, omdat deze – vooral op farmaceutisch gebied – de separatie tussen universitair en industrieel onderzoek versterkte.

De geïsoleerde positie van de farmacochemie maakte, samen met de beperkte omvang van het gebied, dat er bij de tweede geldstroomorganisatie SON aanvankelijk maar weinig belangstelling was voor deze discipline. Ook vanuit de farmaceutische industrie was er, anders dan bij andere takken van chemische industrie, maar weinig steun voor het universitaire onderzoek. Een reden die hiervoor vaak wordt aangevoerd is de grote 'octrooi-gevoeligheid' van de farmaceutische industrie. Universitaire groepen zouden een 'lek' kunnen zijn. Dit verklaart echter niet waarom de samenwerking tussen industrie en universiteit in Zweden wel van de grond kwam.

Farmacochemie is (te) lang beschouwd als een onderdeel van de organische chemie. Pas gedurende het laatste decennium werd farmacochemie ook door SON als een zelfstandige chemische subdiscipline gewaardeerd. De erkenning door SON heeft een positieve invloed gehad op het ontstaan van onderzoeksprogramma's, waarbij er sprake was van afstemming tussen de diverse groepen. In de jaren vóór 1980 was er van enige afstemming nog nauwelijks sprake.

Gedurende de periode 1960-1980 hebben vooral de groepen rond Ariëns en Nauta hun stempel gedrukt op de ontwikkelingen. Centraal stond toen de opkomst van de toepassing van het structuur-werkingsonderzoek. In de jaren zestig introduceerde de Amerikaan C. Hansch de zogenaamde 'multiple regressie-analyse' in het farmacochemische onderzoek.²² De toepassing van deze statistische techniek op de relatie tussen een biologische activiteit en een aantal parameters die de chemische structuur van een stof beschrijven, werd mogelijk door het beschikbaar komen van computers met een voldoende rekencapaciteit. Voor een reeks van verwante verbindingen werd voor de biologische activiteit als functie van de chemische structuur de best passende vergelijking uitgerekend. Deze vergelijking werd vervolgens gebruikt om de verbinding met de 'beste' biologische activiteit te identificeren.

Het succes van deze zogenaamde 'Hansch-vergelijkingen' werd in hoge mate bepaald door de betrouwbaarheid van de gemeten biologische activiteit. Het was destijds gewoonte de biologische activiteiten *in vivo* te bepalen, met behulp van proefdieren. Deze methodiek houdt in dat de gemeten activiteit niet uitsluitend wordt bepaald door de interactie van de onderzochte stof met de specifieke receptor, maar ook door de mate van absorptie van de stof, de verdeling in het lichaam, de uitscheiding, en door de mogelijke interactie met andere receptorsystemen. Verschillende fysiologische functies, bijvoorbeeld de bloeddruk, worden door interactie met een hele reeks receptoren beïnvloed. Als gevolg van deze omstandigheden werd de gemeten biologische activiteit door zoveel moeilijk te controleren factoren bepaald, dat het vinden van eenduidige correlaties met behulp van de computer zeer lastig was.

Er was dus grote behoefte om de biologische activiteiten op een andere manier vast te stellen. De bestudering op moleculair niveau zou ideaal zijn, maar was toen tegelijkertijd onmogelijk. Men had vrijwel geen idee wat een receptor chemisch gezien was. In het reeds genoemde boek van S.E. de Jongh was er in het hierboven weergegeven citaat niet voor niets sprake van 'vermoedens' en 'dilettantische speculatie'. Inderdaad, men wist het niet.

Het werk van Ariëns en zijn medewerkers aan de KU Nijmegen

De groep van Ariëns benaderde het probleem op een zeer praktische manier. Door met geïsoleerde organen te werken kon men een aantal complicerende factoren uitschakelen. Door in deze *in vitro*-experimenten de stof met een zogeheten 'agonist' in contact te brengen en het effect – bijvoorbeeld de contractie van een stukje darm – te meten was men in staat de affiniteit van de stof voor de receptor, die verantwoordelijk is voor het effect, op een meer rechtstreekse manier te bepalen. Het was daarbij wel nodig om uit te gaan van een vaste relatie tussen het effect en de bezettingsgraad van de receptoren en van een maximaal effect bij bezetting van alle receptoren. Hoewel later bleek dat deze aannamen vaak niet gelden, had de benadering toch veel succes.

Het waren vooral de eenvoud van zowel de experimenten als de eenvoudige (en dus lang niet altijd juiste) mathematische benadering die tot succes leidden. De affiniteit werd uitgedrukt als een moleculaire grootte (K_D) en de negatieve logaritme ervan als pD_2 . Bovendien introduceerden Ariëns en zijn medewerkers het begrip 'intrinsieke activiteit', waarmee de mate waarop een agonist de receptor kan stimuleren werd aangeduid, uitgedrukt als het percentage van het maximaal mogelijke effect (= het effect van de meest werkzame agonist bij 100 procent receptorbezetting). Deze methodiek maakte het verder mogelijk de affiniteit van zogeheten 'antagonisten' voor een bepaalde receptor te bepalen. Ook in dit geval werd die affiniteit uitgedrukt als een K_D en als pA_2 . In deze benadering heeft een 'competitie-antagonist' slechts affiniteit, maar geen activiteit, voor de receptor van de bestudeerde agonist. De intrinsieke activiteit is bij deze competitie-antagonisten nul. Dit bood de mogelijkheid voor 'competitie-experimenten' met agonisten uitgevoerd, hetgeen van eminent belang was omdat de meeste geneesmiddelen antagonisten zijn – dat zijn stoffen die receptoren blokkeren.



*Figuur 15.1: De Nijmeegse farmacoloog E.J. Ariëns was een van de bekendste Nederlandse farmacochemici. Hij kreeg grote vermaardheid met zijn boek *Molecular Pharmacology* (1964) en met de door hem geredigeerde serie *Drug Design* (jaren zeventig). Hij verwierf vele internationale prijzen, waaronder een eredoctoraat uitgereikt tijdens een symposium in Camerino (Italië) in 1991.*

Het werk van de Nijmeegse groep resulteerde in een stroom van publicaties. Het reeds genoemde boek *Molecular pharmacology* uit 1964 werd reeds snel na publicatie een standaardwerk, zowel voor universitaire en industriële onderzoekers. Het instituut van Ariëns kreeg wereldfaam. Ariëns werd meervoudig doctor honoris causa, Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw en, heel opvallend, erelid van zowel de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging als de Nederlandse Vereniging voor Farmacologie.²³

Toch is het frappant dat er in dit boek nauwelijks iets concreets gezegd wordt over het chemische karakter van de bestudeerde receptoren.²⁴ Receptoren bleven in Ariëns' boek eigenlijk een louter theoretische grootheid. In het voorwoord van het boek schreef de Amsterdamse hoogleraar D.K. de Jongh (niet te verwarren met de Leidse farmacoloog S.E. de Jongh):

“To most of the modern pharmacologists the receptor is like a beautiful but remote lady. He has written her many times a letter and quite often she has answered the letters. From these letters the pharmacologist has built himself an image of this fair lady. He cannot, however, truly claim ever to have seen her, although one day he may do so.”²⁵

Het grote belang van de benadering van Ariëns en zijn team was de toepasbaarheid van de verkregen parameters voor de genoemde ‘Hansch-vergelijkingen’. Daar bleef het echter niet bij. Ariëns en zijn medewerkers gingen ook aandacht besteden aan ligand-receptorinteracties en vonden daarbij dat agonisten en antagonist van eenzelfde receptor topologisch niet dezelfde plaats op de receptor hoeven te bezetten. Dit was een belangrijk resultaat.

Stereochemische aspecten kregen ook veel aandacht. In 1964 promoveerde B.W.J. Ellenbroek bij Ariëns op een onderzoek naar de verschillen in anti-cholinergische effecten van enantiomere paren.²⁶ Er werd vastgesteld dat vaak, maar niet altijd, belangrijke verschillen in activiteit optraden. Baanbrekend was de conclusie dat alleen wanneer het gedeelte van het molecuul waarin een chiraal centrum aanwezig aan de binding aan de receptor deelneemt, het verschil tussen d- en l-isomeren ontstaat. Deze conclusie heeft een algemeen karakter en werd later door onderzoekers van de Vrije Universiteit ook bijvoorbeeld vastgesteld voor anti-histaminica.²⁷

Als gevolg van deze verkregen inzichten bracht Ariëns met kracht de noodzaak naar voren om geneesmiddelen die als d-l mengsels op de markt zijn, alsnog te scheiden. “Het inactieve isomeer is ballast,” verkondigde hij. Deze actie tegen de enantiomere mengsels kreeg later internationaal veel aandacht. Ariëns ging zich daarbij meer en meer als een ‘activist’ manifesteren. Als een profeet trok hij door de wetenschappelijke wereld, veelal in scherpe bewoordingen zijn ideeën verkondigend.²⁸

Het werk van Nauta en Rekker aan de Vrije Universiteit te Amsterdam

Parallel aan het onderzoek in Nijmegen werd aan de VU door Nauta, R.F. Rekker en hun medewerkers gewerkt aan de chemische kant van de Hansch-vergelijkingen. De Amsterdamse groep had in de jaren zestig en zeventig nog sterke banden met de researchgroep van Brocades. Nauta en Rekker hadden beiden zowel een functie bij de Vrije Universiteit als bij dat bedrijf.

Het was met name Rekker die innoverende bijdragen leverde. In de eigenschappen van moleculen die van belang zijn voor de interactie met receptoren speelt het lipofiele karakter een grote rol. Deze lipofiliteit bepaalt de zogenaamde ‘hydrofobe interactie’ met de receptoren. In het algemeen wordt de lipofiliteit uitgedrukt als de verdelingsconstante (P) van de stof tussen een organisch oplosmiddel (vaak n-octanol) en water. De negatieve logaritme van deze constante ($\log P$) wordt doorgaans als parameter gebruikt in de berekeningen, daarbij voortbouwend op het werk van C.E. Overton en H.H. Meyer rond 1900 om de narcotische effecten van eenvoudige moleculen te verklaren. De daarbij gehanteerde ‘lipide-theorie’ is naar hen beiden genoemd.²⁹

In de multipale regressie-vergelijkingen bleek $\log P$ een belangrijke parameter. Aanvankelijk werden de $\log P$ -waarden experimenteel bepaald. Rekker – en onafhankelijk van hem ook anderen, zoals Hansch en zijn medewerker A.J. Leo – ontwikkelde op basis van de analyse van de $\log P$ -waarden van grote reeksen verbindingen een methode om die waarden op grond van de chemische structuur van die verbindingen te berekenen. Rekker deelde moleculen op in fragmenten, waaraan een bepaalde waarde werd toegekend. Door de waarden van alle fragmenten van het molecuul op te tellen, kon de $\log P$ worden verkregen. Het boek *The hydrophobic fragmental constant* (1977) dat Rekker hierover schreef, werd een waar standaardwerk. Het bereikte zelfs de status van ‘citation classic’ van het Institute for Scientific Information, hetgeen zeer opvallend is omdat de meeste ‘citation classics’ publicaties in tijdschriften betreffen.³⁰

Later werd de fragmentmethode van Rekker overschaduwd door een vergelijkbare rekenmethode die door Hansch en Leo was ontwikkeld. Een en ander leidde tot een stevige strijd tussen Rekker en Hansch, hetgeen uiteindelijk bij Rekker verbittering veroorzaakte, waaraan hij in zijn afscheidscollage uit 1987 volop uiting gaf.³¹

Rekker kwam tot zijn ‘fragmenten-systeem’ vooral aan de hand van grote reeksen benzhydrylderivaten die door Nauta en zijn medewerkers als anti-cholinergica en anti-histaminica werden onderzocht. Deze researchlijn van Nauta was succesvol. Diverse stoffen werden als geneesmiddel geïntroduceerd – bijvoorbeeld orfenadrine voor de ziekte van Parkinson en depropine voor allergische aandoeningen.³²

Nauta gebruikte de resultaten van zijn onderzoek ook om ideeën over de aard van receptoren

te ontwikkelen. Zijn researchgroep was de eerste die suggereerde dat receptoren eiwitten zouden zijn die zich in een helix-structuur bevinden. Er werd daarbij verondersteld dat specifieke onderdelen van een actief molecuul met aminozuureenheden van de receptor reageren: een ammoniumgroep bijvoorbeeld met een aspartaat, en phenylgroepen door π - π -interacties met bijvoorbeeld een phenylalanine. Deze receptorfantasieën van Nauta waren niet ver bezijden de waarheid. Het is te betreuren dat deze innoverende voorstellen destijds weinig aandacht kregen.³³

Ander universitair en industrieel onderzoek

Het is opvallend dat in Nederland niet alleen Rekker, maar ook anderen belangrijke bijdragen leverden aan de ontwikkeling van de nieuwe SAR-technieken. Net als Rekker, die deels bij Brocades in dienst was, werkten ook andere vooraanstaande SAR-onderzoekers bij de industrie: Zeelen bij Organon en A. Verloop bij Philips-Duphar. Waarschijnlijk liet de aard van het werk van Zeelen en Verloop toe dat ze er beiden vanaf ongeveer 1975 volop over mochten publiceren.

Zeelen vestigde er de nadruk op dat moleculen uitermate flexibel kunnen zijn, hetgeen betekent dat de conformatie waarmee een stof met een receptor reageert niet perse de voorkeursconformatie van de stof in oplossing hoeft te zijn. Zeelen werkte vooral met steröïdmoleculen.³⁴ Vergelijkbaar onderzoek werd in Groningen uitgevoerd in de farmacochemiegroep van A.S. Horn; vooral aan liganden van dopaminereceptoren.

Verloop ontwikkelde met zijn medewerker J. Tipker uiterst bruikbare parameters voor de sterische eigenschappen van verbindingen; speciaal van groepen en substituenten die vaak in biologisch actieve verbindingen voorkomen. Deze parameters kregen internationale bekendheid als de zogeheten 'Verloop-parameters'.³⁵

HET BREDE VELD VAN DE FARMACOCHEMIE

In Nederland heeft ook farmacokinetisch en moleculair-toxicologisch onderzoek veel aandacht gekregen. De invloed van farmacochemisch onderzoek was daarbij duidelijk merkbaar. In 1974 promoveerde D.D. Breimer, een leerling van de Groningse hoogleraar Faber, in Nijmegen bij Van Rossum. Het onderzoek was gericht op het farmacokinetisch gedrag van reeksen van verwante verbindingen. De relatie tussen de chemische structuur (inclusief de stereochemie) en het kinetisch gedrag (in het organisme) nam daarbij een voorname plaats in.³⁶ Na zijn benoeming tot hoogleraar farmacologie in Leiden zette Breimer een eigen researchlijn uit, waarbij eveneens de relatie tussen structuur en farmacokinetische parameters centraal stond.

Inmiddels was bij de VU belangstelling ontstaan voor de relatie tussen structuur en toxicologische eigenschappen. Met richte – analoog aan de inmiddels volledig ingeburgerde moleculaire farmacologie – een afdeling moleculaire toxicologie op, hetgeen uiteindelijk leidde tot de instelling van een nieuwe leerstoel moleculaire toxicologie, de eerste in zijn soort. Op deze leerstoel werd in 1985 N.P.E. Vermeulen, een leerling van Breimer, benoemd.

Terugblikkend vanuit het begin van de 21ste eeuw kunnen we concluderen dat de farmacochemie rond 1980 nog in de kinderschoenen stond. Belangwekkende ontwikkelingen kondigden zich aan.³⁷ Het vak zou enerzijds steeds zelfstandiger en anderzijds steeds meer interdisciplinair van karakter worden. Het gebruik van computers als wetenschappelijk instrument ('computergraphics', 'molecular modeling') zou steeds belangrijker worden.³⁸ Hetzelfde geldt voor de toepassing van inzichten uit de moleculaire biologie. De laatste 20-25 jaar is het inzicht in de structuur van

receptoren en enzymen,³⁹ alsmede het begrip van pathologische processen spectaculair gegroeid. Er diende zich in 1980 nog veel meer aan: combinatiele chemie,⁴⁰ eiwitchemie, de isolatie van receptoren, polymorfisme bij enzymen en receptoren, en de ontrafeling van het menselijk genoom. Inderdaad, het vak was in 1980 nog lang niet klaar. Er was nog veel te doen!

Noten

HOOFDSTUK 15: FARMACOCHEMIE

¹ W.Th. Nauta, *Enige aspecten van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen*, inaugurele rede Vrije Universiteit, Amsterdam, 1955.

² Nauta zag daarbij over het hoofd dat er reeds eerder in Duitsland boeken verschenen waren waarin de term ‘farmacochemie’ voorkwam: F. Doebereiner, *Chemische Schule der Pharmacie, oder Handbuch der Pharmakochemie: mit bes. Berücks. der Oestreichischen und Preussischen Pharmakopöe* (Leipzig 1861); O.A. Oesterle, *Grundriss der Pharmakochemie* (Berlijn 1909). Oesterle omschrijft de farmacochemie als “der Kenntnis der Drogenbestandteile.” In ons land bekritiseerde de Groningse hoogleraar J.S. Faber het gebruik van de nieuwe term, die hij verwarrend achtte naast de term ‘farmaceutische chemie’. Zie: J.S. Faber, ‘Inaugurele rede van Prof. Dr. K.W. Gerritsma’, *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967), 1367-1370.

³ Het is in dit verband illustratief hoe de term ‘medicinal chemistry’ in de Verenigde Staten evolueerde. Het leidende tijdschrift op dit gebied, de *Journal of Medicinal Chemistry*, wordt gepubliceerd door de ‘Division of Medicinal Chemistry’ van de American Chemical Society. Deze divisie is voortgekomen uit the ‘Division of Pharmaceutical Chemistry’, opgericht in 1909. In 1920 werd de naam veranderd in ‘Division of Chemistry of Medicinal Products’. In 1948 kreeg de divisie haar huidige naam.

⁴ H. Timmerman, ‘Teaching medical chemistry: an introduction’, in V.P. Claassen (red.), *Trends in drug research* (Amsterdam 1993), 293-297.

⁵ A.J. Ihde, *The development of modern chemistry* (New York 1964), 330-338; W.H. Brock, *The Fontana history of chemistry* (Londen 1992), 620-639; M.H. Bickel, *Die Entwicklung zur experimentellen Pharmakologie 1790-1850. Wegbereiter von Rudolf Buchheim* (Basel 2000).

⁶ J. Parascandola, ‘The theoretical basis of Paul Ehrlich’s chemotherapy’, *Journal of the History of Medicine* 36 (1981), 19-43; E. Bäumlner, *Paul Ehrlich: Scientist for life* (New York en London 1984); A.S. Travis, ‘Science as a receptor of technology: Paul Ehrlich and the synthetic dyestuffs industry’, *Science in Context* 3 (1989), 383-408.

⁷ Vgl. M. Algera, *Mens en medicijn: geschiedenis van het geneesmiddel* (Amsterdam 2000), m.n. 218-227, 265-282, 304-323.

⁸ Voor de opkomst van die industrie, zie: W. Wimmer, ‘Wir haben fast immer was Neues’. *Gesundheitswesen und Innovationen der Pharma-Industrie in Deutschland* (Berlin 1994); T.J. Rinsema, *De natuur voorbij. Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen*, proefschrift Universiteit Leiden, 14 september 2000.

⁹ Voor de geschiedenis van de Nederlandse farmaceutische industrie, zie: H. Koopmans, *Vijftig jaar scheikundige nijverheid in Nederland* (Delft 1967), 15, 40-41, 61-62, 74, 85-86, 105, 113-115, 122-123; L. Reynders en F. van Winden, *De farmaceutische industrie in Nederland* (Amsterdam 1976); H.W. de Jong, ‘Remedie of pijnstillert? De werking van combinatiebewegingen in de farmaceutische industrie’, *Gewina* 22 (1999), 46-58; B. Elema, *Opkomst, evolutie en betekenis van research gedurende honderd jaren Gistfabriek* (Delft 1970); M. Tausk, *Organon: De geschiedenis van een bijzondere Nederlandse onderneming* (Nijmegen 1978); P. van Druenen, *Een halve eeuw Roter en de opkomst van de zelfmedicatie in Nederland 1938-1988* (Rotterdam 1998); [Ilse van Goozen], *Van plattelandsapotheek tot Europees bedrijf. Hoe Brocades Yamanouchi werd. Een beknopte bedrijfs-geschiedenis van 1798 tot 1995* (Leiderdorp 1995); S. de Jong, *Van wol tot cholesterol. De geschiedenis van Solvay Duphar in woord en beeld* (Veenendaal 1997); J. Verhoog, *75 jaar Organon, 1923-1998* (Oss/ Noordwijk 1998).

- ¹⁰ N. Oudshoorn, 'Laqueur en Organon. Het universitaire laboratorium en de farmaceutische industrie in Nederland', *Gewina* 22 (1999), 12-22; P.J. Knegtmans, 'Onderwijs, wetenschap en particulier initiatief aan de Universiteit van Amsterdam', in: P.J. Knegtmans en A.J. Kox (red.), *Tot nut en eer van de stad. Wetenschappelijk onderzoek aan de Universiteit van Amsterdam* (Amsterdam 2000), 79-105, aldaar 90-94; L.A. Hulshof en M.B. Groen, 'Tirooms-Hollandse hormonen', in: H. van Bekkum en J. Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken. Uitvinders en uitvindingen in de eeuw na Van 't Hoff* (Amsterdam 2001), 26-27..
- ¹¹ 'Meer dan de helft van mijn onderzoek is bij toeval tot stand gekomen. Profiel Prof. Dr. E. Havinga', *Chemisch Weekblad* (25 mei 1979), 4-5; M.P. Rappoldt, 'Van scheepjeswol naar vitamine D', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 32-33.
- ¹² [D.A. Wittop Koning, e.a.], *N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h Brocades-Stheeman & Pharmacia 1800-1950* (Amsterdam 1950), 46-51; 'Het nieuwe researchlaboratorium van Brocades', *Chemisch Weekblad* 55 (1959), 9-12.
- ¹³ S.E. de Jongh, *Inleiding tot de algemene farmacologie* (Amsterdam 1959).
- ¹⁴ Over Ariëns en zijn werk, zie: E.J. Ariëns, '1918 tot 1993', in: *Werken aan scheikunde. 24 memoires van hen die de Nederlandse chemie deze eeuw groot hebben gemaakt* (Delft 1993), 317-352.
- ¹⁵ E.J. Ariëns (red.), *Molecular pharmacology: the mode of action of biologically active compounds*, 2 delen (New York 1964).
- ¹⁶ E.J. Ariëns (red.), *Drug design*, 10 delen (New York 1971-1980).
- ¹⁷ H.A.M. Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2: De ontwikkeling van chemie en chemische technologie, 1900-1950* (Delft 1997), 149-156, met name 156.
- ¹⁸ Vgl. C.W. Raven, 'Een milieuvriendelijke insecticide', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 72-73.
- ¹⁹ Vgl. Nauta, *Enige aspecten van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen*; Timmerman, 'Teaching medical chemistry'.
- ²⁰ J. Maas (red.), *Medicinal chemistry IV: proceedings of the 4th International Symposium on Medicinal Chemistry, Noordwijkerhout, the Netherlands, September 9-13, 1974. Main lectures* (Amsterdam 1974).
- ²¹ Zie: *Trends in drug research: proceedings of the xth Noordwijkerhout-Camerino Symposium, Noordwijkerhout, The Netherlands*; om de vier jaar in Nederland gehouden.
- ²² C. Hansch, P.P. Maloney, T. Fujita en R.M. Muir, 'Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients', *Nature* 194 (1962), 178-180.
- ²³ Het is zeer te betreuren dat in latere jaren, vooral door interne strubbelingen, de Nijmeegse groep uiteenviel. Van wat destijds de Nijmeegse School werd genoemd, was medio de jaren negentig van de vorige eeuw weinig meer over. De naam 'Ariëns' wordt in leven gehouden door de jaarlijkse Ariëns-Lecture, georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Farmacologie en waarvoor internationaal vooraanstaande wetenschappers worden uitgenodigd.
- ²⁴ Een vergelijkbare probleem speelde lange tijd rond het begrip 'actieve site' in de katalyse. Zie hoofdstuk 10: Jos Scholten, 'Heterogene katalyse: de moeizame weg naar wetenschappelijk inzicht'.
- ²⁵ D.K. de Jongh, 'Some introductory remarks on the conception of receptors', in: Ariëns (red.), *Molecular pharmacology*, deel 1, xiii-xiv.
- ²⁶ B.W.J. Ellenbroek, *Stereoisomerie en biologische activiteit: een onderzoek aan acetylcholine- en atropine-analoga*, proefschrift KU Nijmegen 1964.
- ²⁷ E.J. Ariëns en A. M. Simonis, 'Cholinergic and anticholinergic drugs; do they act on common receptors?', *Annals of the New York Academy of Sciences* 144 (1967), 842-869; E.J. Ariëns, W. Soudijn, en P.B.M.W.M. Timmermans (red.), *Stereochemistry and biological activity of drugs* (Oxford 1983).
- ²⁸ E.J. Ariëns, 'Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology', *European Journal of Clinical Pharmacology* 26 (1984), 663-668; H. Timmerman en C.N.M. Renckens, 'In memoriam Prof. Dr. E.J. Ariëns, Dr. Med., Dr. Nat. Phil.-chem. 1918-2002', *Actieblad Vereniging tegen de Kwakzalverij* 113 (3) (mei 2002).
- ²⁹ H.H. Meyer, 'Zur Theorie der Alkoholnarkose. I: Welche Eigenschaft der Anaesthetika bedingt ihre narkotische Wirkung?', *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 42 (1899), 109-118; E. Overton, *Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie* (Jena 1901).
- ³⁰ R.F. Rekker, *The hydrophobic fragmental constant: its derivation and application; a means of characterizing membrane systems* (Amsterdam 1977). De benadering vertoont een duidelijke overeenkomst met het werk van D.W. van Krevelen aan polymeren. Zie hoofdstuk 12: Ger Challa, 'Polymeren'.

- ³¹ R.F. Rekker, *Competitie of coöperatie: ... de meeste of de minste*, afscheidscollege gegeven bij zijn aftreden als buitengewoon hoogleraar in de farmacochemie aan de faculteit der wiskunde en natuurwetenschappen/ subfaculteit der scheikunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam op donderdag 15 januari 1987 (Amsterdam 1987).
- ³² Vgl. A.G. van Velzen (red.), 'Bijdrage Brocades aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen', voorstudie voor dit boek, Delft 1998.
- ³³ W.T. Nauta, R.F. Rekker en A.F. Harms, 'Diarylcarbinol ethers: structure activity relationships. A physico-chemical approach', in E.F. Ariëns (red.), *Physico-chemical aspects of drug action* (Oxford 1968), 305-325.
- ³⁴ F.J. Zeelen, 'Interaction of steroids with receptors', in: J.A. Keverling Buisman (red.), *Biological activity and chemical structure: proceedings of the IUPAC-IUPHAR symposium held in Noordwijkerhout (The Netherlands), August 30-September 2, 1977* (Amsterdam 1977), 147-161. Zie ook: M.B. Groen, 'De chemische research van NV Organon (1945-1980)', voorstudie voor het huidige boek, september 1998, 17; en W.S. Johnson, *A fifty-year love affair with organic chemistry* (Washington, DC 1998), 120-123, 162.
- ³⁵ A. Verloop, W. Hoogenstraaten en J. Tipker, 'Development and application of new steric substituent parameters in drug design', in: E.J. Ariëns (red.), *Drug Design*, deel 7 (Amsterdam 1976), 165-207. Vgl. J.L.M.A. Schlatmann, voorstudie voor dit boek over het gebruik van Q-SAR (Sterimol-methode, Verloop-parameters) bij Philips-Duphar, 1999.
- ³⁶ D.D. Breimer, *Pharmacokinetics of hypnotic drugs: studies on the pharmacokinetics and biopharmaceutics of barbiturates and chloral hydrate in man*, proefschrift KU Nijmegen 1974.
- ³⁷ Voor een overzicht van de stand van zaken halverwege de jaren tachtig, zie: [KNCV/NEFARMA], *Toekomstig onderzoek farmacochemie* (Den Haag/Utrecht, april 1986).
- ³⁸ Voor deze ontwikkeling, internationaal, inclusief de invloed op 'drug design', zie bijvoorbeeld M. Burguete, *The architecture of new molecules: a dynamic approach*, dissertatie Ludwig-Maximilians Universität, München 1999. Zie ook: E. Francoeur, 'Molecular models and the articulation of structural constraints in chemistry', in: U. Klein (red.), *Tools and modes of representation in the laboratory sciences* (Dordrecht 2001), 95-115; en hoofdstuk 9: Herman J.C. Berendsen, 'Fysische chemie'.
- ³⁹ H. van Oers, 'Beter dan Prozac', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 108-109; J. Schlatmann, 'Eindelijk weer vrolijk', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 116-117.
- ⁴⁰ R.H. Melsen, 'Gerobotiseerde chemie', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 102-103.