



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

Reflexiones sobre los descubrimientos en ciencia

Prof. Dr. Hugo Kubinyi
Universidad de Heidelberg
Alemania

Acto de Graduación
18 de Abril de 2009

CEU Ediciones

Reflexiones sobre los descubrimientos en ciencia

Prof. Dr. Hugo Kubinyi
Universidad de Heidelberg
Alemania

Acto de Graduación
18 de Abril de 2009

**Facultad de Farmacia
Universidad CEU San Pablo**

Reflexiones sobre los descubrimientos en ciencia

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2009, Hugo Kubinyi

© 2009, Fundación Universitaria San Pablo CEU

© 2009, de la traducción: Beatriz de Pascual-Teresa Fernández

CEU Ediciones

Julián Romea 18, 28003 Madrid

www.ceu.es

Depósito legal: M-17931-2009

Compuesto e impreso en el Servicio de Publicaciones de la Fundación Universitaria San Pablo CEU

Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés.

Louis Pasteur (1822-1895)

In 1847, Louis Pasteur presented two doctoral theses to the Faculty of Science in Paris, one in chemistry, on arsenite salts, the other one in physics, on the optical rotation of organic liquids. One year later, he became professor of physics in Dijon. In the same year he discovered that sodium ammonium tartrate crystallizes in two enantiomorphic forms. After mechanical separation of the different crystals, using tweezers under a microscope, their aqueous solutions rotated polarized light into different directions! The grand old man in the field of optical rotation, Jean Baptiste Biot (1774-1862), insisted that Pasteur had to repeat his experiments in public. Pasteur was successful because two fortunate circumstances worked together. First, he had selected sodium ammonium tartrate which is one of the very few salts of tartaric acid that forms enantiomorphic crystals which can be manually separated; second, he did his crystallization at temperatures below 26° C (79° F); at higher temperatures, only the racemate crystallizes [1,2].

Louis Pasteur was a master of experimental research. Being not so much interested in theory, he made many fundamental discoveries just by careful observation. In this context, Pasteur formulated in 1854, *„in the field of observation, chance only favors the prepared mind“* and Albert Szent-György (1893-1986), the discoverer of vitamin C, once said *„Discovery consists of seeing what everybody else has seen and thinking what nobody else has thought“*.

Already hundred years earlier, Sir Horace Walpole (1717-1797), Earl of Oxford and member of the English parliament, coined the term „Serendipity“ for accidental discoveries. Walpole had a passion in writing and receiving letters and he kept copies of all his letters. In one of his letters to a friend, Sir Horace Mann, dated January 28, 1754, Walpole wrote about a „*silly fairy tale, called The Three Princes of Serendip; ... as their highnesses travelled, they were always making discoveries, by accidents and sagacity, of things which they were not in quest of*“ (Serendip is an old name for Ceylon, Sri Lanka) that had made a profound impression on his life. The tale described the fate of three princes who left their home to travel through the world. Rarely they found the treasures they were looking for but ran into other ones equally great or even greater which they were not seeking [2-4].

On August 10, 1897, the Bayer chemist Felix Hoffmann prepared acetylsalicylic acid (ASS, Aspirin®), for the first time in pure and therefore chemically stable form. The intention of his synthesis, and of some other derivatives, was to prepare a better tolerable form of sodium salicylate, which had several unpleasant side effects, like gastric irritation, nausea, and tinnitus. For the same reason, he prepared the acetates of some other drugs and on August 21, 1897, just a few days after his ASS synthesis, he synthesized diacetylmorphine. Heinrich Dreser, the head of pharmacology at Bayer, was fascinated by this compound. He considered it to be an effective and well tolerated antitussive; because of its „heroic“ action, the name heroin was given to the compound. Dreser pushed its therapeutic application, also in children and even for the treatment of morphine addiction. Only about a few decades later, the enormous abuse potential of heroin was recognized, which finally led to its withdrawal from therapy. Back to ASS: Dreser was not so much interested in this derivative because in animal experiments he had seen some cardiac side effects. For about one and a half years he did not continue to investigate the compound [5,6]. Arthur Eichengrün, who most probably initiated the synthesis of ASS, was convinced about its therapeutic potential, also in comparison to some other salicylic acid derivatives [6,7]. He proposed clinical studies of ASS but Heinrich Dreser objected and vetoed such studies. As a consequence, Eichengrün tested the compound on himself (an attitude of medicinal chemists, which continued till the sixties of the last century) and found it to be well tolerated. The compound was clinically tested by Kurt Witthauer at the Deaconess Hospital in Halle, without telling Dreser about this study! The results of this and other studies showed the superiority of ASS over sodium salicylate in the therapy of fever and pain.

The Spanish essayist and philosopher José Ortega y Gasset (1883–1955) dubbed the 20th century as the „age of aspirin“. In his most famous book „The revolt of the masses“ [8], he formulates „*The life of the average man today is easier, more convenient and safer than that of the most powerful of another age. What difference does it make to him not to be richer than others if the world is richer and furnishes him with magnificent roads, railway, telegraphs, hotels, personal safety and aspirin?*“ (by the way: Ortega y Gasset studied in Germany). Only in the seventies of the last century the potential of low-dose ASS therapy was recognized to be also an effective prevention of thrombocyte aggregation and in this manner, of pathological blood coagulation.

In a lecture on hypotheses and experiments in research, Rolf Zinkernagel (Nobel prize in medicine 1996) commented different approaches: having no hypotheses and performing no experiments cannot produce any results, as well as only postulating hypotheses, without any experiments. On the other hand, performing experiments without formulating some working hypotheses will also be fruitless. Whereas the audience expected that he recommends the combination of hypotheses and experiments, he *commented „so what - you learn only what you already knew before“*. Whereas the audience was slightly frustrated, he emphasized that one has to „*wait for the unexpected*“; only the right interpretation of an unexpected result may pave the way to new discoveries.

Already in 1919 (!) the Austrian philosopher Sir Karl Popper (1902-1998) speculated about good and poor science and realized that science advances only by deductive falsification [9]. He attempted to „*distinguish between science and pseudo-science; knowing very well that science often errs, and that pseudoscience may happen to stumble on the truth*“. In doing this, he formulated (abstracted from the original text [10]):

- *it is easy to obtain confirmations ... if one looks for confirmations;*
- *confirmations should count only if they are the result of risky predictions;*
- *every “good” scientific theory is a prohibition;*
- *a theory which is not refutable ... is non-scientific;*
- *every genuine test of a theory is an attempt to falsify it;*
- *confirming evidence should not count except when it is the result of the test of the theory;*

- *some genuinely testable theories, when found to be false, are still upheld by their admirers - for example by introducing ad hoc some auxiliary assumption, or by reinterpreting the theory ad hoc in such a way that it escapes refutation.*

In all your further scientific activities you should take these recommendations in mind. In this manner, I wish all of you a fruitful and successful academic, public or industrial carrier.

References

- [1] R. M. Roberts, Serendipity. Accidental discoveries in science. John Wiley & Sons, New York, 1989.
- [2] H. Kubinyi, Chance favors the prepared mind. From serendipity to rational drug design, J. Receptor & Signal Transduction Research 19, 15-39 (1999); www.kubinyi.de/chanc-tx.pdf.
- [3] S. L. Lewis, Ed., Horace Walpole's Correspondence. 31 Vols., Yale University Press, New Haven, 1937.
- [4] T. G. Remer, Serendipity and the three princes. From the Peregrinaggio of 1557. University of Oklahoma Press, Norman, 1965. Translated from the book Peregrinaggio di tre giovani, figliuoli del re di Serendippo; tradotto dalla lingua persiana in lingua italiana do M. Christoforo Armeno. Venice, Michele Tramezzino, 1557.
- [5] U, Zündorf, 100 Years of Aspirin: the future has just begun, Bayer, Leverkusen, 1997.
- [6] W. Sneader, The discovery of aspirin: a reappraisal, Brit. Med. J. 321, 1591-1594 (2000)
- [7] A. Eichengrün, 50 Jahre Aspirin, Pharmazie 4, 582-584 (1949).
- [8] J. Ortega y Gasset, La rebelión de las masas, Madrid 1929
- [9] K. Popper, Objective knowledge; an evolutionary approach, Clarendon Press, Oxford, 1972.
- [10] K. Popper, Conjectures and refutations, Routledge and Keagan Paul, London, 1963, pp. 33-39.

Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés.

Louis Pasteur (1822-1895)

En 1847, Louis Pasteur presentó dos tesis doctorales en la Facultad de Ciencias de París, una de química, sobre sales de arsenito y la otra en física, sobre la rotación óptica de líquidos orgánicos. Un año más tarde, le nombraron Catedrático de física de Dijon. El mismo año descubrió que las sales de tartrato de sodio y amonio cristalizan en dos formas enantiomórficas. Después de separarlas de forma mecánica, utilizando pinzas y un microscopio, sus soluciones acuosas desviaban la luz polarizada en direcciones diferentes!. El gran maestro en el campo de la rotación óptica, Jean Baptiste Biot (1774-1862), insistió en que Pasteur tenía que repetir los experimentos en público. Pasteur tuvo éxito porque dos circunstancias afortunadas tuvieron lugar conjuntamente. Primero, había seleccionado sales de tartrato de sodio y amonio, que son de las pocas sales del ácido tartárico que forman cristales enantiomórficos que pueden ser separados manualmente; la segunda, hizo la cristalización a baja temperatura 26° C (79° F); a temperaturas más elevadas, solo cristaliza el racémico. [1,2].

Louis Pasteur era un maestro de la investigación científica. No estando tan interesado en la teoría, hizo descubrimientos fundamentales simplemente por llevar a cabo una observación cuidadosa. En este contexto, Pasteur pronunció en 1854 esta frase: “*in the field of observation, chance only favors the prepared mind*” (En el ámbito de la observación, la suerte sólo favorece a la mente preparada.) y Albert Szent-György (1893-1986), el descubridor de la vitamina C, dijo en una ocasión “*Discovery consists of seeing what everybody else has seen and thinking what nobody else has thought*” (Descubrir consiste en ver lo que todo el

mundo ha visto y pensar lo que nadie más ha pensado.) 100 años antes, Sir Horace Walpole (1717-1797), Conde de Oxford y miembro del parlamento inglés, acuñó el término „*Serendipity*“ (Serendipia) para descubrimientos accidentales. Walpole sentía pasión por escribir y recibir cartas y guardaba copias de todas ellas. En una de sus cartas a un amigo, Sir Horace Mann, fechada el 28 de enero de 1754, Walpole escribió sobre una „*silly fairy tale, called The Three Princes of Serendip; ... as their highnesses travelled, they were always making discoveries, by accidents and sagacity, of things which they were not in quest of*“ (una fábula simple, denominada los tres príncipes de Serendip,... A medida que Sus Altezas viajaban, hacían siempre descubrimientos por accidente y con sagacidad, de cosas que no estaban buscando. Serendip es el nombre antiguo de Ceilán, (Sri Lanka) que causó una gran impresión en su vida. La fábula describía el destino de tres príncipes que abandonaron sus casas para viajar por el mundo. Raramente encontraban tesoros que estuviesen buscando, sin embargo se topaban con otros igualmente grandes o incluso mayores de los que andaban buscando [2-4].

El 10 de agosto de 1897, el químico de la Bayer, Felix Hoffmann preparó el ácido acetil salicílico (AAS, Aspirina®), por primera vez y en forma pura y por tanto químicamente estable. La intención de su síntesis y de otros derivados era preparar una forma más tolerable del salicilato de sodio, el cual causaba desagradables efectos laterales como irritación gástrica, náuseas, y tinnitus (o acúfenos). Por el mismo motivo, preparó acetatos de otros fármacos y el 21 de agosto de 1897, justo después de su síntesis del AAS, sintetizó la diacetilmorfina. Heinrich Dreser, el Jefe del Departamento de Farmacología en la Bayer, estaba fascinado con este compuesto. Lo consideraba un antitusivo eficaz y bien tolerado debido a su “heroica” actividad, se le dio el nombre de heroína. Dreser promovió su uso terapéutico también en niños e incluso para el tratamiento de la adicción a la morfina. Sólo unas décadas más tarde, el enorme abuso potencial de la heroína fue reconocido, lo que condujo finalmente a su retirada de la terapia. De vuelta al AAS: Dreser no estaba tan interesado en este derivado porque en experimentos con animales mostraba algunos efectos cardiacos. Aproximadamente un año y medio más tarde dejó de investigar sobre este compuesto [5,6]. Arthur Eichengrün, el cual posiblemente había iniciado la síntesis del AAS, estaba convencido de su potencial terapéutico, incluso comparado con otros derivados del ácido salicílico [6,7]. Propuso los ensayos clínicos del AAS pero Heinrich Dreser objetó y vetó dichos estudios. Como consecuencia, Eichengrün ensayó el compuesto en sí mismo (una actitud de los químicos farmacéuticos que continuó hasta mediados de los sesenta del siglo pasado) y encontró que era bien tolerado. El compuesto fue ensayado clínicamente por Kurt Witthauer en el Hospital Deaconess

en Halle, sin decírselo a Dreser! El resultado de este y otros estudios mostró la superioridad del AAS sobre el salicilato sódico en la terapia de la fiebre y el dolor.

El escritor y filósofo español José Ortega y Gasset (1883–1955) calificó el siglo XX como “El siglo de la aspirina”. En su libro más conocido „La rebelión de las masas” [8], escribió „¿Qué importa no ser más rico que otros, si el mundo lo es y le proporciona magníficos caminos, ferrocarriles, telégrafos, hoteles, seguridad corporal y aspirina? (por cierto: Ortega y Gasset estudió en Alemania). No fue hasta los años setenta del pasado siglo cuando se reconoció el potencial terapéutico de bajas dosis de AAS para la prevención de la agregación trombocítica y de este modo para la coagulación sanguínea patológica.

En una conferencia sobre las hipótesis y los experimentos en la investigación, Rolf Zinkernagel (Premio nobel de medicina en 1996) comentó diferentes aproximaciones. No tener hipótesis y no llevar a cabo experimentos no puede conducir a resultados, lo mismo que sólo postular hipótesis sin hacer experimentos. Por otro lado, llevar a cabo experimentos sin formular una hipótesis de trabajo será también infructuoso. Mientras la audiencia esperaba que recomendase la combinación de hipótesis y experimentos el comentó: „*so what - you learn only what you already knew before*”. (Así que – aprendes sólo lo que ya sabías antes). Con una audiencia ligeramente frustrada él subrayó que uno tiene que „*wait for the unexpected*” (esperar lo inesperado) sólo la correcta interpretación de un resultado inesperado puede abrir el camino a nuevos descubrimientos.

Ya en 1919 (!) El filósofo austriaco Sir Karl Popper (1902-1998) especuló sobre la ciencia mala y buena y se dio cuenta de que la ciencia avanza solo por falsificación deductiva [9]. Intentó „*distinguish between science and pseudo-science; knowing very well that science often errs, and that pseudoscience may happen to stumble on the truth*”. (diferenciar entre la ciencia y la pseudociencia, teniendo en cuenta que la ciencia a menudo yerra y la pseudociencia puede tropezarse con la verdad) Haciendo esto, formuló (extracto del texto original [10]):

- *Es fácil obtener confirmaciones, si se buscan;*
- *Las confirmaciones sólo deberían contar si son el resultado de predicciones arriesgadas;*
- *Cada teoría científica “buena” es una prohibición; Una teoría que no es refutable ... no es científica;*
- *Cada prueba auténtica de una teoría es un intento de falsificar la misma;*
- *Confirmar la evidencia no debería contar, salvo cuando es el resultado de la prueba de la teoría;*

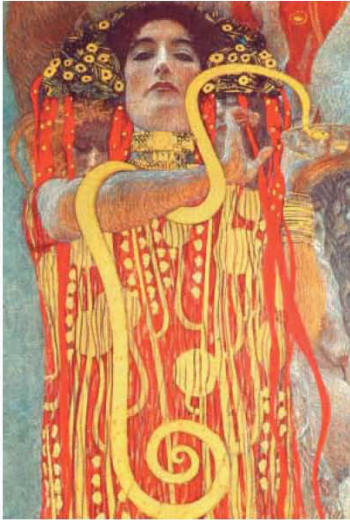
- *Algunas teorías comprobables, aún cuando se descubre que son falsas, siguen siendo apoyadas por sus defensores, por ejemplo mediante la introducción de algunos supuestos auxiliares, o reinterpretando la teoría ad hoc, de tal manera que escapa a la refutación.*

En todas vuestras futuras actividades científicas deberíais tener en cuenta estas recomendaciones. De este modo, os deseo a todos una carrera académica, pública o industrial fructífera y llena de éxitos.

Bibliografía

- [1] R. M. Roberts, Serendipity. Accidental discoveries in science. John Wiley & Sons, New York, 1989.
- [2] H. Kubinyi, Chance favors the prepared mind. From serendipity to rational drug design, J. Receptor & Signal Transduction Research 19, 15-39 (1999); www.kubinyi.de/chanc-tx.pdf.
- [3] S. L. Lewis, Ed., Horace Walpole's Correspondence. 31 Vols., Yale University Press, New Haven, 1937.
- [4] T. G. Remer, Serendipity and the three princes. From the Peregrinaggio of 1557. University of Oklahoma Press, Norman, 1965. Translated from the book Peregrinaggio di tre giovani, figliuoli del re di Serendippo; tradotto dalla lingua persiana in lingua italiana do M. Christoforo Armeno. Venice, Michele Tramezzino, 1557.
- [5] U. Zündorf, 100 Years of Aspirin: the future has just begun, Bayer, Leverkusen, 1997.
- [6] W. Sneader, The discovery of aspirin: a reappraisal, Brit. Med. J. 321, 1591-1594 (2000)
- [7] A. Eichengrün, 50 Jahre Aspirin, Pharmazie 4, 582-584 (1949).
- [8] J. Ortega y Gasset, La rebelión de las masas, Madrid 1929
- [9] K. Popper, Objective knowledge; an evolutionary approach, Clarendon Press, Oxford, 1972.
- [10] K. Popper, Conjectures and refutations, Routledge and Keagan Paul, London, 1963, pp. 33-39.

Hugo Kubinyi, www.kubinyi.de



Reflexiones sobre los Descubrimientos en la Ciencia

Hugo Kubinyi

Alemania

E-Mail kubinyi@t-online.de

URL www.kubinyi.de

Hugo Kubinyi, www.kubinyi.de

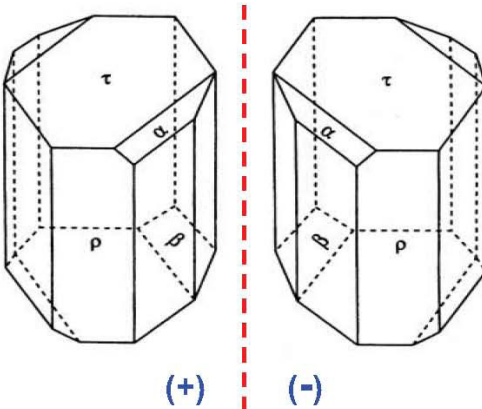


**Louis
Pasteur**

(27.12.1822-
28.09.1895)

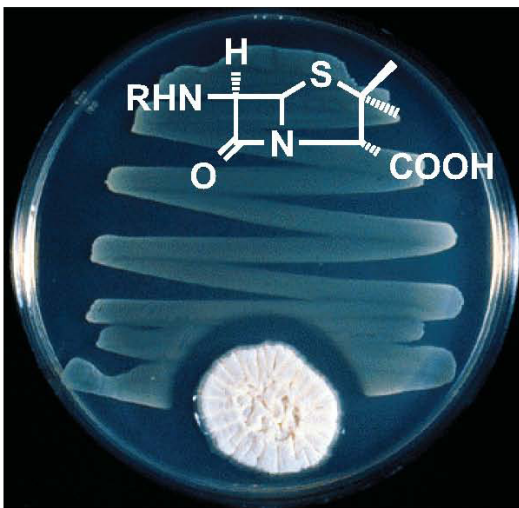
1848 Prof.
in Dijon,
Strasbourg,
Lille
1857 Paris

Separación mecánica de cristales de tartrato de sodio y amonio (Louis Pasteur, 1848)



Sólo en algunos casos los estereoisómeros de un mismo compuesto cristalizan por separado

Efecto que sólo se observa a temperatura ambiente.



„La penicilina llegó cuando menos se esperaba.“

A. Fleming, 1930

Don de la oportunidad, buena suerte y la mente preparada

Serendipity: Sir Horace Walpole, 1754

A medida que Sus Altezas [re: los príncipes de Serendip] viajaban, hacían siempre descubrimientos por accidente y con sagacidad, de cosas que no estaban buscando.

Louis Pasteur, 1854

En el ámbito de la observación, la suerte sólo favorece a la mente preparada.

Albert Szent-Györgi (1893-1986)

Descubrimiento consiste en ver lo que todo el mundo ha visto y pensar lo que nadie más ha pensado.



Viajes de los tres hijos del rey de Serendip

Portada de la traducción al italiano de un antiguo cuento persa (aprobado por el Papa y por el Senado de Venecia).

Descubrimiento mediante una cuidadosa observación: Los tres príncipes de Serendip

En su camino a través de países extranjeros, los príncipes se encuentran a un hombre que había perdido su camello.



"Era tu camello tuerto, le faltaba un diente, y era cojo?"

- sí, sí, sí.

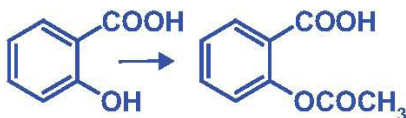
Al día siguiente, vuelven a reunirse con este hombre.

"Su camello llevaba una carga de mantequilla en un lado y otra de miel en el otro; además, llevaba a una mujer embarazada"

- sí, sí, sí.



Aspirina[®], la Bala Mágica
(Felix Hoffmann, 1897)





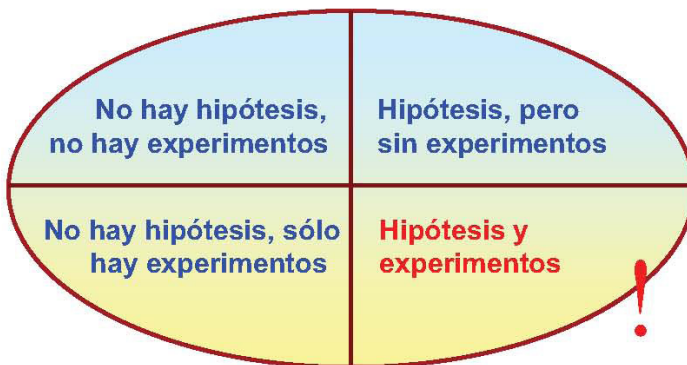
José Ortega y Gasset
★1883 Madrid, † 1955 Madrid



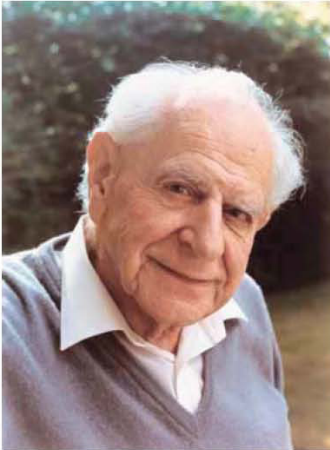
¿Qué importa no ser más rico que otros, si el mundo lo es y le proporciona magníficos caminos, ferrocarriles, telégrafos, hoteles, seguridad corporal y aspirina?

“La rebelión de las masas”

Cuatro posibles estrategias en investigación



Rolf Zinkernagel (Premio Nobel de Medicina 1996)



Ciencia y Pseudociencia

[hay que] "diferenciar entre la ciencia y la pseudociencia, teniendo en cuenta que la ciencia a menudo yerra y la pseudociencia puede tropezarse con la verdad."

Sir Karl Popper

★ 1902 Vienna, † 1998 London

Hipótesis y su validación (Karl Popper)

- Es fácil obtener confirmaciones - si se buscan
- Las confirmaciones sólo deberían contar si son el resultado de predicciones arriesgadas;
- Cada teoría científica "buena" es una prohibición;
- Una teoría que no es refutable ... no es científica;
- Cada prueba auténtica de una teoría es un intento de falsificar la misma;
- Confirmar la evidencia no debería contar, salvo cuando es el resultado de la prueba de la teoría;
- Algunas teorías comprobables, si se detecta que son falsas, siguen siendo apoyadas por sus defensores
- por ejemplo mediante la introducción de algunos supuestos auxiliares, o reinterpretando la teoría *ad hoc*, de tal manera que escapa a la refutación.

Conjeturas y Refutaciones, 1962 (ya se formuló en 1919)

Hugo Kubinyi estudió química en Viena, Austria. Después realizó su tesis doctoral en el Instituto Max Planck de Bioquímica en Munich y posteriormente realizó una estancia Postdoctoral en el Centro Alemán de Investigación del Cáncer en Heidelberg.

En 1966 se incorporó a Knoll AG, más tarde una filial de BASF AG. Ahí desarrolló un glicósido cardiotónico semisintético (Meproscillarín, Clift; lanzado en 1978).

En 1985 se trasladó a la empresa BASF AG. Desde 1987 hasta su jubilación en el verano de 2001, fue responsable del grupo de modelado molecular, cristalografía de rayos X y Diseño de Fármacos de BASF y desde principios de 1998 también fue responsable del grupo de Química Combinatoria para Ciencias de la Vida.

En 1986 fue nombrado Profesor asociado de Química Farmacéutica en la Universidad de Heidelberg.

Entre 1995-2000 fue Presidente de la QSAR and Modelling Society y entre 2000-2007 Asesor de la Presidencia de la misma Sociedad, además de IUPAC Fellow.

En 2006 recibió el Premio Skolnik Herman (CINE, ACS) y en 2008 la Nauta Award en Pharmacochemistry (EFMC) y la Nauta Chair (Vrije Universiteit, Amsterdam).

De su obra científica han resultado más de 100 publicaciones y siete libros en QSAR, QSAR 3D, Diseño de Fármacos (el libro en alemán “Wirkstoffdesign” recibió en 1999 el premio del Libro de la FCI, la Asociación de la Industria Química alemana).

Su último libro lleva por título “Chemogenomics in Drug Discovery, and Drug Discovery Technologies” (Volume 3 of Comprehensive Medicinal Chemistry II, 2006).

Es miembro de varias Sociedades científicas, coeditor de la serie de libros de Wiley-VCH “Methods and Principles in Medicinal Chemistry” y miembro de los Consejos editoriales de varias revistas científicas.