

Ideas para el aula

SIMULACIONES COMPUTACIONALES EN QUÍMICA MEDICINAL: DE LA EMERGENCIA A LA PERMANENCIA

Alfio Zambon¹, Sergio Baggio² y Graciela Pinto Vitorino¹

1- Química Medicinal. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

2- Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Sede Puerto Madryn. Facultad Regional Chubut. Universidad Tecnológica Nacional. Puerto Madryn, Chubut, Argentina.

E-mail: alfiozambon@gmail.com; baggiosergio1940@gmail.com; gpinto@unpata.edu.ar

Recibido:15/07/2020. Aceptado:20/08/2020.

Resumen. La Química Medicinal es una disciplina que integra el plan de estudios de la carrera Farmacia, en la que convergen varias ramas de la química y la farmacología y que actualmente se dicta en el último año de la carrera. Este año se inició el dictado de manera tradicional, y transcurridas dos semanas se decretó la cuarentena obligatoria producto de la pandemia del Covid-19. Este hecho motivó la implementación de profundos cambios para continuar con el dictado en modalidad virtual, destacándose la incorporación de simulaciones computacionales para la realización de los trabajos prácticos. En este trabajo describiremos las acciones implementadas, las modificaciones proyectadas y las reflexiones surgidas en este contexto.

Palabras clave: química medicinal, simulaciones computacionales, virtualidad, Covid-19

Computational simulations in medicinal Chemistry: from emergency to permanence

Abstract. Medicinal Chemistry is a discipline that integrates the curriculum of the Pharmacy career, in which several branches of Chemistry and pharmacology converge and which is currently taught in the last year of the career. This year the dictation began in the traditional way, and after two weeks a mandatory quarantine was decreed as a result of the Covid-19 pandemic. This fact motivated the implementation of profound changes to continue with the dictation in virtual mode, highlighting the incorporation of computer simulations for the development of the practical work. In this work we will describe the implemented actions, the projected modifications and the reflections that arise in this context.

Keywords: medicinal Chemistry, computational simulations, virtuality, Covid-19

INTRODUCCIÓN

La asignatura Química Medicinal se integró al plan de estudios de la carrera Farmacia de la Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, en el año 1997. Desde entonces se han implementado modificaciones graduales producto de una constante revisión y actualización de los contenidos, y un cambio significativo, debido al traslado de la ubicación relativa de la asignatura dentro del plan de estudios, del 3° hacia el 5° año a partir del año 2008. Estas modificaciones fueron continuas y progresivas, condicionadas principalmente por la disponibilidad de recursos materiales.

Como consecuencia de las medidas sanitarias tomadas a nivel nacional a causa de la pandemia de Covid-19, el 16 de marzo se suspendieron las clases presenciales y el 20 de marzo se decretó la cuarentena obligatoria, y por ende el cierre de las universidades. En ese contexto, debimos modificar el dictado de clases, implementando de manera perentoria la modalidad virtual.

En este trabajo, describiremos las acciones implementadas en ese escenario, presentaremos las modificaciones proyectadas para el futuro producto de esta circunstancia, y reflexionaremos acerca de las acciones que se podrían realizar en los próximos cursos para mejorar nuestra práctica docente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ASIGNATURA

Química Medicinal es una asignatura del ciclo específico de la Carrera de Farmacia. Fue definida por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) como una disciplina basada en la química que involucra aspectos de las ciencias biológicas, médicas y farmacéuticas. Se aboca a la invención, descubrimiento, diseño, identificación y preparación de compuestos biológicamente activos, como también al estudio de su metabolismo, a la interpretación del modo de acción a nivel molecular y a la construcción de relaciones entre la estructura química y la actividad farmacológica (Wermuth, Ganellin, Lindberg y Mitscher, 1998). Es decir que implica una visión integradora de gran parte de los conceptos adquiridos a lo largo de la carrera.

Las clases se organizan de la siguiente manera: teóricas, seminarios-taller y prácticas de laboratorio. Los trabajos prácticos versan sobre dos ejes principales. En la primera parte se desarrollan determinaciones de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos que tienen mayor impacto en la actividad farmacológica, como son: la constante de ionización (pKa), el coeficiente de partición (log P) y la solubilidad, también se toma dimensión de las estructuras tridimensionales de las moléculas mediante el trabajo con modelos moleculares de bolas y palillos, simulación computacional y nociones preliminares de modelado molecular (Patrick,

2017). En la segunda parte, las actividades se centran en la síntesis de fármacos, con la posterior purificación, identificación y determinación de propiedades fisicoquímicas (Delgado Cirilo, Minguillón Llombart y Joglar Tamargo, 2002). Dada la falta del instrumental adecuado para la realización de la elucidación estructural de los productos obtenidos, se complementa esta actividad con el análisis de material bibliográfico (espectros de UV-Vis, ^1H RMN, ^{13}C RMN, FT-IR, masa).

REACCIÓN ANTE LA CONTINGENCIA SANITARIA

Frente a la activación de alerta sanitaria debida a la pandemia provocada por el SARS CoV-2 (COVID-19), el Ministerio de Educación de la Nación Argentina estableció la suspensión de clases presenciales en los establecimientos educativos (Resol-2020-108-APN-ME). En adhesión a ello, la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco resolvió suspender todas las actividades académicas presenciales, a partir del día 16 de marzo de 2020 (Res R/9 N° 67-2020 U.N.P.S.J.B). El cuatrimestre se inició el día 2 de marzo, es decir que al momento de la suspensión llevábamos escasas dos semanas de dictado de clases.

La adaptación de las clases teóricas y los seminarios a la modalidad virtual fue operativamente espontánea, haciendo uso del aula virtual de la asignatura alojada en la plataforma institucional Moodle® y de videoconferencias. No así los laboratorios dado que, siendo una asignatura del ciclo profesional de la Carrera, no abundan en la red videos ni actividades mostrativas que hubiéramos podido utilizar o adaptar a las necesidades de nuestra asignatura. Para el diseño de las actividades, se consideró que la materia estaba siendo cursada por dos alumnas (a quienes se agregó una tercera como oyente).

En ese contexto, nos contactamos con el Dr. Sergio Baggio (Profesor Titular Consulto), quien cuenta con una amplia experiencia en el desarrollo de plataformas educativas interactivas y nos brindó su generosa ayuda. De esta manera, se pudieron implementar cinco trabajos prácticos virtuales mediante simulaciones computacionales preparadas *ad hoc* por el Dr. Baggio.

Descripción de las acciones implementadas.

Para la implementación del dictado de los contenidos de laboratorio recurrimos a simulaciones computacionales que representan mediante animaciones, las secuencias propuestas para los prácticos en ambos ejes temáticos, con la posibilidad ampliada de añadir reacciones que en el laboratorio no realizamos, en ocasiones por carecer de algunos reactivos (como algunas de las pruebas de solubilidad) y realizar el análisis de los espectros y la elucidación estructural en contexto (Baggio, 2010).

Los programas, que fueron escritos en Visual Basic® para el entorno Windows®, consisten en la simulación de cinco de las actividades de

laboratorio que se realizan normalmente en la asignatura. Dos de ellos, (Determinación del pKa del ácido salicílico (SQM01) y Lipofilicidad de fármacos: parámetros hidrofóbicos (SQM02), corresponden al primer eje temático mencionado anteriormente, y los otros tres al segundo (Síntesis y caracterización de benzocaína y lidocaína.HCl (SQM03), Síntesis y caracterización del ftalilsulfatiazol (SQM04) y Síntesis y caracterización del paracetamol (SQM05).

Los programas simulan, mediante animaciones, los distintos pasos de las síntesis, las determinaciones de los puntos de fusión, el desarrollo de las cromatografías, los ensayos de solubilidad y muestran los espectros UV, FT-IR, RMN (^1H y ^{13}C), Masas y Difracción de Rayos X, (este último sólo para el paracetamol), obtenidos de la literatura, para su interpretación. Se han considerado los resultados obtenidos en los trabajos prácticos de años anteriores y se han incorporado algunas imágenes tomadas en ocasión de la realización presencial de los trabajos prácticos.

Durante la ejecución del software, se muestran pantallas que permiten decidir el método a utilizar para un cierto proceso (Figura 1, alternativas en el programa SQM01); y el camino a seguir en una cierta instancia del programa (Figura 2, para el caso SQM05).



Figura 1. Selección del método potenciométrico o espectrofotométrico en SQM01



Figura 2. Alternativas de trabajo en SQM05

En la Figura 2 el botón "Espectroscopía" despliega, además, un nuevo menú donde se puede acceder a los espectros UV, FT-IR, NMR o Masas.

A modo de ejemplo de las actividades simuladas, en la Figura 3 se muestra una secuencia de pantalla en el ensayo de solubilidades. A la izquierda aparecen sendos tubos de ensayos con los solventes listados y a la derecha los resultados del ensayo: en agua poco soluble, en alcohol soluble, en éter insoluble y en NaOH 1M, en proceso de ejecución.

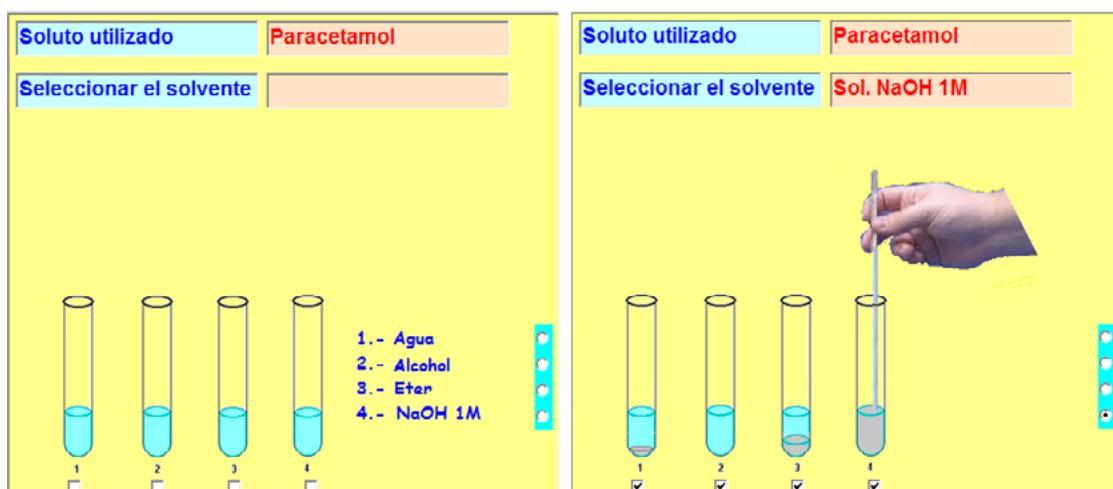


Figura 3. Ensayo de solubilidad en SQM05

En la Figura 4 se muestra una captura de pantalla durante la preparación de las soluciones para la determinación espectrofotométrica del pKa del Acido salicílico, en SQM01.



Figura 4. Preparación de soluciones en SQM01

En la Figura 5 se muestra una captura de pantalla durante la síntesis del paracetamol y en la Figura 6 la cromatografía en placa delgada, revelada con luz ultravioleta donde se observan las manchas correspondientes al *p*-aminofenol (1), paracetamol patrón (2) y el obtenido en la síntesis, sin cristalizar (3) y cristalizado (4).

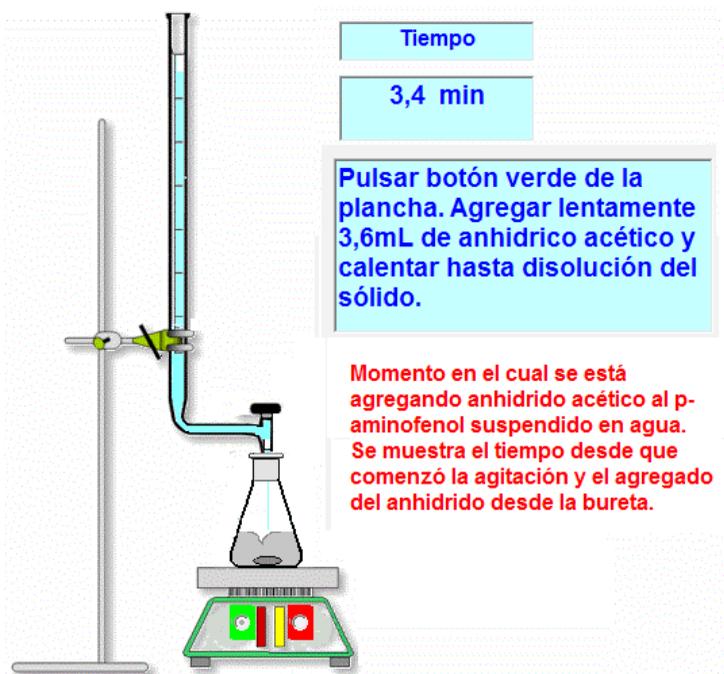


Figura 5. Síntesis de paracetamol

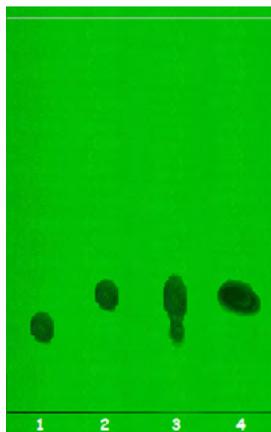


Figura 6. Cromatografía en placa delgada SQM05

La realización de los trabajos prácticos se ejecutó mediante la aplicación Skype® utilizando la función "compartir pantalla". Durante el desarrollo se estimuló la interacción continua y la aplicación de los conceptos teóricos a casos concretos. Cada alumna debió realizar y entregar el informe de la actividad realizada.

POSIBILIDADES DE PROYECCIONES A FUTURO

La emergencia sanitaria estimuló la búsqueda de soluciones concretas, para poder cumplir con el propósito de dictar la asignatura en una situación de una dificultad extraordinaria y con una calidad acorde, lo que nos llevó a implementar variados recursos académicos. Sin embargo, resulta destacable que muchas de las acciones implementadas, lejos de quedar restringidas a lo coyuntural y ser dejadas de lado con la superación de la emergencia, debido a las virtudes expuestas en las prácticas en la virtualidad y el notable potencial manifestado, están previstas como incorporaciones permanentes (en algunos casos con adaptaciones) al dictado normal de la asignatura.

En el caso de los trabajos prácticos de laboratorio, la simulación permite catalizar un conjunto de beneficios: por un lado, antes de la realización del práctico puede contribuir con la explicación y la planificación del laboratorio, y después de realizado, permite comparar resultados y co-tejar detalles experimentales.

También resulta destacable que el recurso de las simulaciones amplía de manera notable las posibilidades de implementar actividades nuevas o complementarias a las existentes que, por carecer del instrumental, los reactivos, las instalaciones adecuadas u otros recursos materiales, resultan imposibles de llevar a cabo en el laboratorio, lo que permite enriquecer de manera significativa la práctica docente.

DISCUSIÓN Y REFLEXIONES FINALES

El uso de las simulaciones permitió que las alumnas adquirieran una visión integral del desarrollo de los trabajos prácticos, realicen los cálculos correspondientes (preparación de las soluciones, rendimientos de las síntesis, las relaciones de frente de las cromatografías, etc.), e integren las pruebas químicas, físicas y los métodos espectroscópicos de elucidación estructural aplicados a los fármacos sintetizados.

Aunque estas actividades no reemplazan a las instancias presenciales, mostraron ser una herramienta de gran ayuda, que permitió a las alumnas situarse en el contexto del trabajo práctico y dimensionar la complejidad de la actividad propuesta. Además, resulta destacable que, al tratarse de un número reducido de alumnas que además están próximas a graduarse, y ya tenían un amplio bagaje en las prácticas de laboratorio, las simulaciones resultaron particularmente enriquecedoras y constituyeron un complemento claramente beneficioso, para una retroalimentación sinérgica con los docentes de la asignatura.

De todas formas, tenemos prevista la ejecución tradicional de dos de los trabajos prácticos cuando sea posible regresar a los laboratorios, para reforzar las destrezas manuales e integrar los conocimientos adquiridos.

Está previsto que el material desarrollado sea utilizado los próximos años para la explicación de los trabajos prácticos previa a su desarrollo, para complementarlos o para suplirlos si las circunstancias así lo requirieran.

Finalmente, queremos resaltar que la emergencia sanitaria fue un estímulo para buscar soluciones, pensar cambios (algunos descartados), adaptarnos al uso de plataformas y modalidades de práctica docente para nosotros mayormente desconocidas, con el aditamento de un tiempo de adaptación exiguo y apremiante. La capitalización de esta experiencia, con el tiempo de reflexión necesario, estimamos que redundará en un crecimiento considerable de nuestra formación docente y por ende, en la posibilidad de brindar a futuro herramientas tangibles y una perspectiva enriquecedora a nuestros estudiantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baggio, S. (2010). Las simulaciones como una forma de efectivizar la unidad teórico - práctica en un curso de Química General: Ejemplificación en el caso particular del tema gases. *Educación en la Química*, 16(2), 109-120.
- Delgado Cirilo, C., Minguillón Llombart, J., Joglar Tamargo. (2002). *Introducción a la síntesis de fármacos*. Madrid: Ed. Síntesis.

Patrick, GL. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry*. (6° Ed.)
New York: Oxford University Press.

Resolución-2020-108-APN-Ministerio de Educación.

Res R/9 N° 67-2020 Universidad Nacional de la Patagonia San Juan
Bosco.

Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. (1998). Glossary of
terms used in Medicinal Chemistry. *Pure y Applied Chemistry*, 70(5),
1129-1143.