

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
FARMÁCIA

Fernanda Izaguirre Leites

Validação de Método Analítico Indicativo de Estabilidade para
Doseamento de Nevirapina em Matéria-prima e Comprimido por
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Porto Alegre, Junho de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
FARMÁCIA

Fernanda Izaguirre Leites

Validação de Método Analítico Indicativo de Estabilidade para
Doseamento de Nevirapina em Matéria-prima e Comprimido por
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do título de Farmacêutico pela
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul.

Orientadora: Prof^ª. Dr. Elfrides Eva Scherman Schapoval

Coorientadora: Msc. Leticia Malgarim Cordenonsi

Porto Alegre, Junho de 2016

Este trabalho foi escrito seguindo as normas do Periódico Química Nova, apresentadas em anexo.

**VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO INDICATIVO DE ESTABILIDADE
PARA DOSEAMENTO DE NEVIRAPINA EM MATÉRIA-PRIMA E
COMPRIMIDO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA**

Fernanda I. Leites^a, Letícia M. Cordenonsi^a e Elfrides E. S. Schapoval^a

^aFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000
Porto Alegre - RS, Brasil

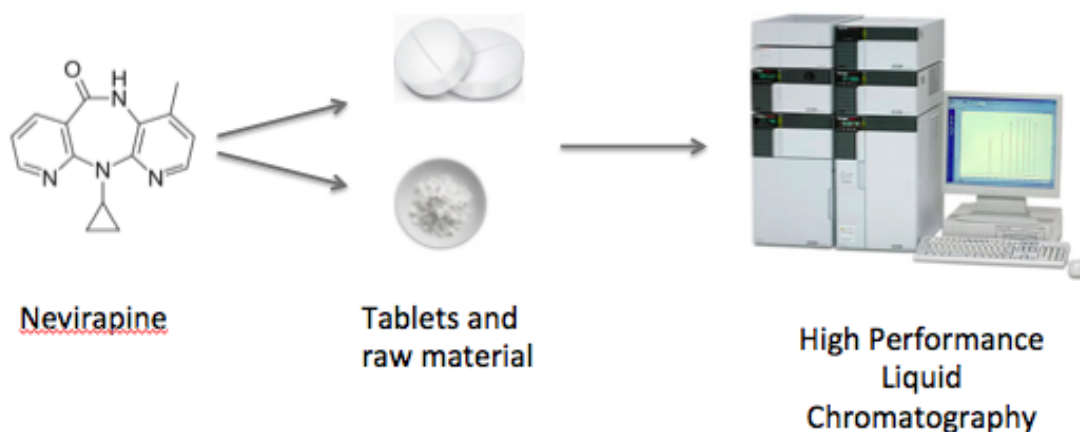
**VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD STABILITY INDICATING FOR
NEVIRAPINE ASSAY IN RAW MATERIAL AND TABLET BY HIGH
PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

Abstract

Nevirapine belongs to a class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. In Brazil, this drug is available as 200 mg tablet and 10 mg mL⁻¹ oral suspension. In Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition there is not a monograph related to the drug nevirapine in any of its pharmaceutical forms and there are methods with different parameters described in The United States Pharmacopeial Convention (USP 38). Therefore, the aim of this study was to evaluate and optimize a single analytical HPLC method to detect and quantify raw material and tablets containing this drug. The mobile phase consisted of acetonitrile and water at a flow rate of 1.0 mL min⁻¹ and wavelength at 220 nm. The analytical method was validated according to the official guidelines. The linearity was obtained over the concentration range from 10 to 80 mg mL⁻¹ ($r^2 = 0.9987$) and analysis of variance indicated linear regression without deviation from linearity ($\alpha = 5\%$). Adequate results were found for repeatability, intra-day precision (< 2% RSD), accuracy and robustness. Degradation studies combined with purity of peak analysis were used to evaluate the stability-indicating capability of the method.

Keywords: Nevirapine; HPLC; validation.

Graphical Abstract



The aim of this study was to evaluate and optimize a single analytical HPLC method to detect and quantify nevirapine anhydrous basis (raw material) and tablets containing this drug.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência (SIDA) é uma infecção crônica causada pelo vírus HIV (Human Immunodeficiency Virus - Vírus da Imunodeficiência Humana), um retrovírus dividido em dois grandes grupos – HIV tipo I e II.¹ A maioria das epidemias envolvem o HIV I, visto que o HIV II é similar ao HIV I por também causar imunossupressão, no entanto é menos virulento e está confinado a alguns países africanos.²⁻⁴

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2014, 36,9 milhões de pessoas estavam convivendo com o HIV, sendo reportados 2 milhões de novos casos de pessoas infectadas por esse retrovírus e, nesse mesmo ano, 1,2 milhões morreram em decorrência de complicações relacionadas ao HIV. Até junho de 2015, 15,8 milhões de pessoas estavam fazendo o tratamento com antirretrovirais. No Brasil, até junho de 2014, havia 757 mil pessoas convivendo com o HIV, 16 mil mortes relacionadas a esse vírus e 44 mil novas infecções.⁵⁻⁷

O HIV é um retrovírus, ou seja, é capaz de sintetizar ácido desoxirribonucleico (DNA) a partir de ácido ribonucleico (RNA) – o oposto do

normal o qual pode ser inserido no genoma da célula hospedeira, tornando-se assim um *provírus*.^{1,4} Os vírus infectam geralmente células CD4⁺ (Cluster of Differentiation 4 – Grupamento de Diferenciação 4), causando um declínio dos linfócitos TCD4⁺ concomitantemente ao aumento da concentração plasmática do RNA do HIV. Uma vez que o número de células CD4 periféricas esteja abaixo de 200 células mm³⁻¹ o risco de doenças oportunistas e morte é alto.²

Os medicamentos utilizados no tratamento da AIDS são denominados antirretrovirais e são divididos em grupos de acordo com os seus mecanismos de ação.⁴ A nevirapina (Figura 1) pertence à classe de não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, se ligando à porção hidrofóbica dessa enzima do HIV I, reduzindo sua atividade consideravelmente.^{2,8}

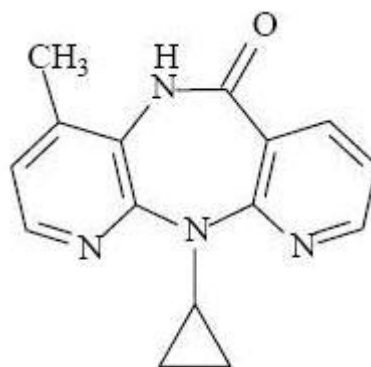


Figura 1. Estrutura química da nevirapina (C₁₅H₁₄N₄O)

As formas farmacêuticas disponíveis de nevirapina incluem comprimido de 200 mg, suspensão oral de 10 mg mL⁻¹, comprimido de liberação prolongada de 100 e 400 mg e comprimido para suspensão oral de 50 e 100 mg.⁹ No Brasil esse medicamento está disponível como comprimido de 200 mg e suspensão oral de 10 mg mL⁻¹, sendo seu uso restrito sob prescrição em formulário próprio e dispensação no Programa DST/AIDS do Ministério da Saúde.^{10,11}

Na Farmacopeia Brasileira¹² não há monografia referente ao fármaco nevirapina em nenhuma de suas apresentações farmacêuticas. Na monografia da nevirapina publicada pela Farmacopeia Americana¹³ estão descritos métodos com diferentes parâmetros para doseamento de nevirapina em matéria-prima e comprimido. Assim sendo esse estudo tem por finalidade desenvolver e validar um único método analítico inédito, por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), capaz de detectar e quantificar nevirapina na matéria-prima e comprimido.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Padrão de nevirapina (99,7%), adquirido através da Farmacopéia Americana (USP), comprimidos de nevirapina contendo 200 mg do ativo (Farmanguinhos®), nevirapina matéria-prima, água Milli-Q®, etanol e acetonitrila, ambos grau HPLC.

Condições cromatográficas

As análises foram realizadas por CLAE em equipamento Shimadzu LC (Kyoto, Japão), equipado com sistema controlador SCL-10A_{VP}, bomba binária LC-10AD_{VP}, amostrador automático SIL-10AD_{VP}, forno de coluna CTO-10AC_{VP} e detector de arranjo fotodiodo (DAD). A coluna analítica Agilent® Eclipse Plus C18 (150 x 4,0 mm, 5 µm) foi utilizada com vazão de 1,0 mL min⁻¹, temperatura do forno a 25 °C, volume de injeção 25 µL e fase móvel composta de acetonitrila e água Milli-Q® (23:77) (v/v).

Preparação das amostras para análise por cromatografia líquida de alta eficiência

As soluções estoque do padrão e da matéria-prima foram preparadas na concentração de 500 µg mL⁻¹ de nevirapina. Como procedimento analítico, pesou-se, exatamente, cerca de 5,0 mg de nevirapina e transferiu-se para balão volumétrico de 10 mL. Ajustou-se o volume com solução diluente composta de etanol e água (1:1) (v/v), e então agitou-se em ultrassom por 15 minutos. As diluições das amostras foram feitas com o mesmo diluente e filtradas em filtro de 0,45 µm.

Um *pool* de 20 comprimidos de nevirapina foi feito para a determinação

do peso médio (675,995 mg).¹² Os comprimidos foram triturados e homogeneizados em gral de porcelana com auxílio de um pistilo. Para o preparo da solução estoque na concentração de 500 µg mL⁻¹ de nevirapina, pesou-se, exatamente, o equivalente a 5,0 mg do fármaco e transferiu-se para balão volumétrico de 10 mL, tendo seu volume ajustado com solução diluente composta de etanol e água (1:1) (v/v). A solução foi agitada em ultrassom por 15 minutos e o seu conteúdo filtrado através de papel filtro. As diluições das amostras foram feitas com o mesmo diluente e filtradas em filtro de 0,45 µm.

Validação

A metodologia analítica foi validada por CLAE de acordo com os critérios preconizados pelo Conselho Internacional de Harmonização (ICH), pela Resolução n° 899 e Farmacopeia Americana, considerando os seguintes parâmetros: especificidade, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez.¹²⁻¹⁵

Especificidade

A especificidade do método foi obtida a partir de estudos de degradação forçada, nos quais as condições de estresse foram degradação fotolítica (luz UV-C), oxidativa, térmica, hidrólise ácida e básica. A interferência dos excipientes contidos nos comprimidos foi avaliada através da comparação dos cromatogramas obtidos com solução contendo apenas o padrão de nevirapina e solução placebo produzida a partir da mistura dos excipientes contidos nos comprimidos.¹⁶

Durante os estudos de degradação forçada uma amostra controle, sem degradação, foi utilizada. Todas as amostras foram preparadas como descrito anteriormente, sendo diluídas com solução diluente composta de etanol e água (1:1)

(v/v) à concentração final de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ após o processo de degradação. As condições experimentais foram as seguintes:

- Degradação fotolítica: cubetas de quartzo de um centímetro de diâmetro contendo a amostra foram colocadas em uma câmara de UV-C, espelhada internamente e com lâmpadas fluorescentes UV-C emitindo radiação a 254 nm. Os tempos de exposição foram de 1 a 30 horas;
- Degradação oxidativa: uma solução de peróxido de hidrogênio a 10% foi adicionada às amostras. Alíquotas foram analisadas entre 3 e 24 horas;
- Hidrólise ácida: as amostras foram colocadas em contato com HCl 1M, reagindo por 1, 2, 3, 6 e 24 horas, sendo então neutralizadas com NaOH 1M, e pH confirmado com fita;
- Hidrólise básica: as amostras foram colocadas em contato com NaOH 1M, reagindo por 1, 2, 3, 6 e 24 horas, sendo então neutralizadas com HCl 1M, e pH confirmado com fita;
- Degradação térmica: As amostras foram expostas a temperatura constante de $60 \text{ }^\circ\text{C}$ em estufa por 3, 8, 16 e 30 dias, sendo analisadas ao final de cada período.

Linearidade

A linearidade foi avaliada a partir do preparo de três curvas analíticas com SQR USP de nevirapina, em três dias diferentes, contendo 8 pontos com concentrações no intervalo de 10 a $80 \mu\text{g mL}^{-1}$ (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 e $80 \mu\text{g mL}^{-1}$). Os resultados foram analisados por regressão linear utilizando o método dos mínimos quadrados e foi aplicada a análise da variância (ANOVA).

Precisão

Seis soluções amostra de matéria-prima e do *pool* de comprimidos com concentração final de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ de nevirapina foram analisadas no mesmo dia para precisão intradia (repetibilidade) e em dias diferentes para precisão interdia (precisão intermediária). Os resultados foram analisados e os desvios padrão relativos foram calculados.

Exatidão

A exatidão foi obtida através da adição de concentrações conhecidas de padrão de nevirapina em uma soluções contendo amostras de nevirapina matéria-prima e do *pool* de comprimidos. Foram testados três níveis de concentração dentro da faixa de linearidade previamente estabelecida: 10, 50 e $80 \mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados foram expressos na porcentagem de recuperação das amostras.

Limite de Detecção e Limite de Quantificação

Os limites de detecção e quantificação foram calculados pela fórmula que leva em consideração o desvio padrão do intercepto, conforme descrito na Resolução RE n° 899.¹⁴ Os resultados encontrados foram também testados de forma prática, tendo sido testadas soluções contendo diferentes concentrações conhecidas e decrescentes de nevirapina.¹⁴

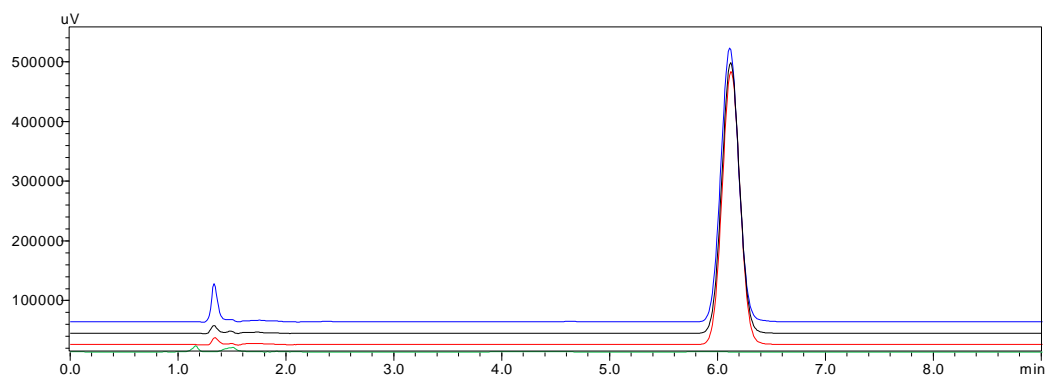
Robustez

A fim de avaliar a robustez do método foram aplicadas mudanças nos seguintes parâmetros de análise da matéria-prima e dos comprimidos: proporção de acetonitrila na fase móvel (21 e 25%), marca da coluna analítica (Agilent® e CG Analítica Ltda) e vazão da fase móvel (0,9 e 1,1 mL min⁻¹).^{13,14}

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Especificidade

A ausência de interferência dos excipientes da formulação pode ser percebida na Figura 2, visto que não há presença de pico adicionais no mesmo tempo de retenção da nevirapina. Soluções contendo amostras de nevirapina matéria-prima e do *pool* de comprimidos foram submetidas a condições de estresse para indução de degradação.



Cromatogramas sobrepostos do padrão de nevirapina (preto), matéria-prima (vermelho), pool de comprimidos (azul) e formulação contendo apenas os excipientes (verde).

Em relação ao estudo de degradação forçada, a amostra proveniente do *pool* de comprimidos sofreu redução de 9,81% no seu teor após 30 horas sob exposição à radiação UV-C (254 nm). A amostra de matéria-prima, sob as mesmas condições, mostrou uma redução de 10,31%.

Quando exposta ao meio oxidativo por 24 horas a solução de comprimidos exibiu queda de 8,93% do seu teor. A amostra de matéria-prima, por sua vez, apresentou diminuição de 9,32%, após o mesmo período de exposição.

A análise da solução de comprimidos mostrou queda de 10,45 e 8,71% de seu teor após 24 horas de contato com HCl 1M e NaOH 1M respectivamente. A amostra de matéria-prima, sob as mesmas condições, mostrou redução de 10,88 e 8,83%.

Quando exposta a temperatura de 60 °C a amostra proveniente do *pool* de comprimidos sofreu redução de 8,01 e 19,88% no seu teor, após 3 e 30 dias, respectivamente. A amostra de matéria-prima, sob as mesmas condições, mostrou redução de 3,50 e 18,55%.

Como pode ser observado na Figura 3, não foram detectados picos de produtos de degradação nas condições testadas. As amostras controle, não degradadas, quando analisadas apresentaram resultados satisfatórios, sem alterações em suas áreas.

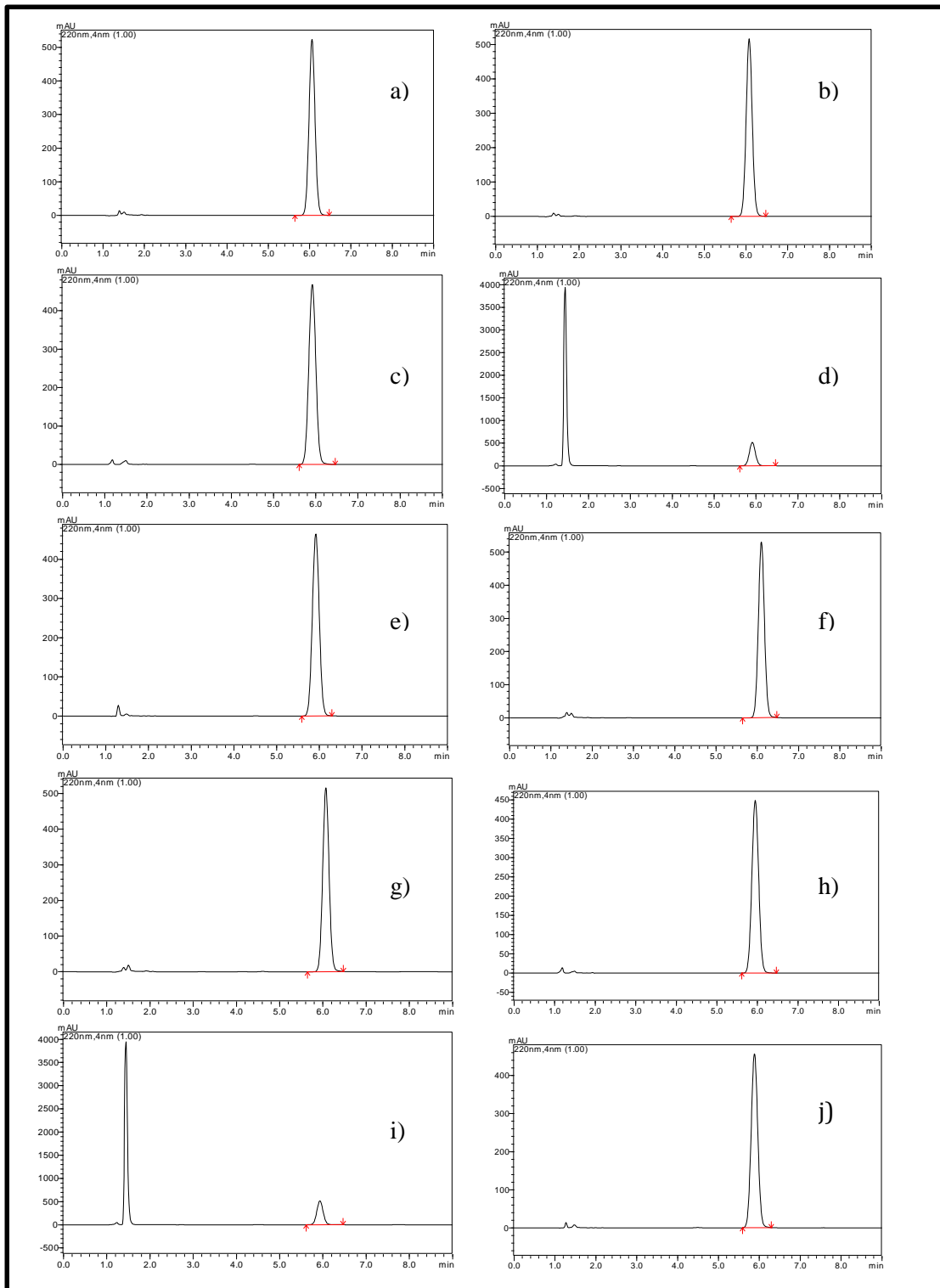


Figura 3. Cromatogramas obtidos durante os estudos de degradação forçada com a matéria-prima: (a) hidrólise ácida após 12 h; (b) hidrólise básica após 24 h; (c) fotodegradação (UV-C) após 30 h; (d) degradação oxidativa após 24 h; (e) degradação térmica após 30 dias. E com comprimidos contendo nevirapina: (f) hidrólise básica após 24 h; (g) hidrólise ácida após 24 h; (h) fotodegradação (UV-C) após 30 h; (i) degradação oxidativa após 24 h; (j) degradação térmica após 30 dias.

Para confirmar a ausência de outras substâncias coeluinto no mesmo tempo de retenção foi aplicada a ferramenta cromatográfica de pureza de pico aos cromatogramas das soluções provenientes do *pool* de comprimidos, matéria-prima e padrão de nevirapina (Figura 4). Em todos os casos os picos demonstraram ser puros. O método revela ser indicativo da estabilidade, uma vez que o pico principal de nevirapina não foi atribuído a qualquer outra substância.^{14,15,17,18}

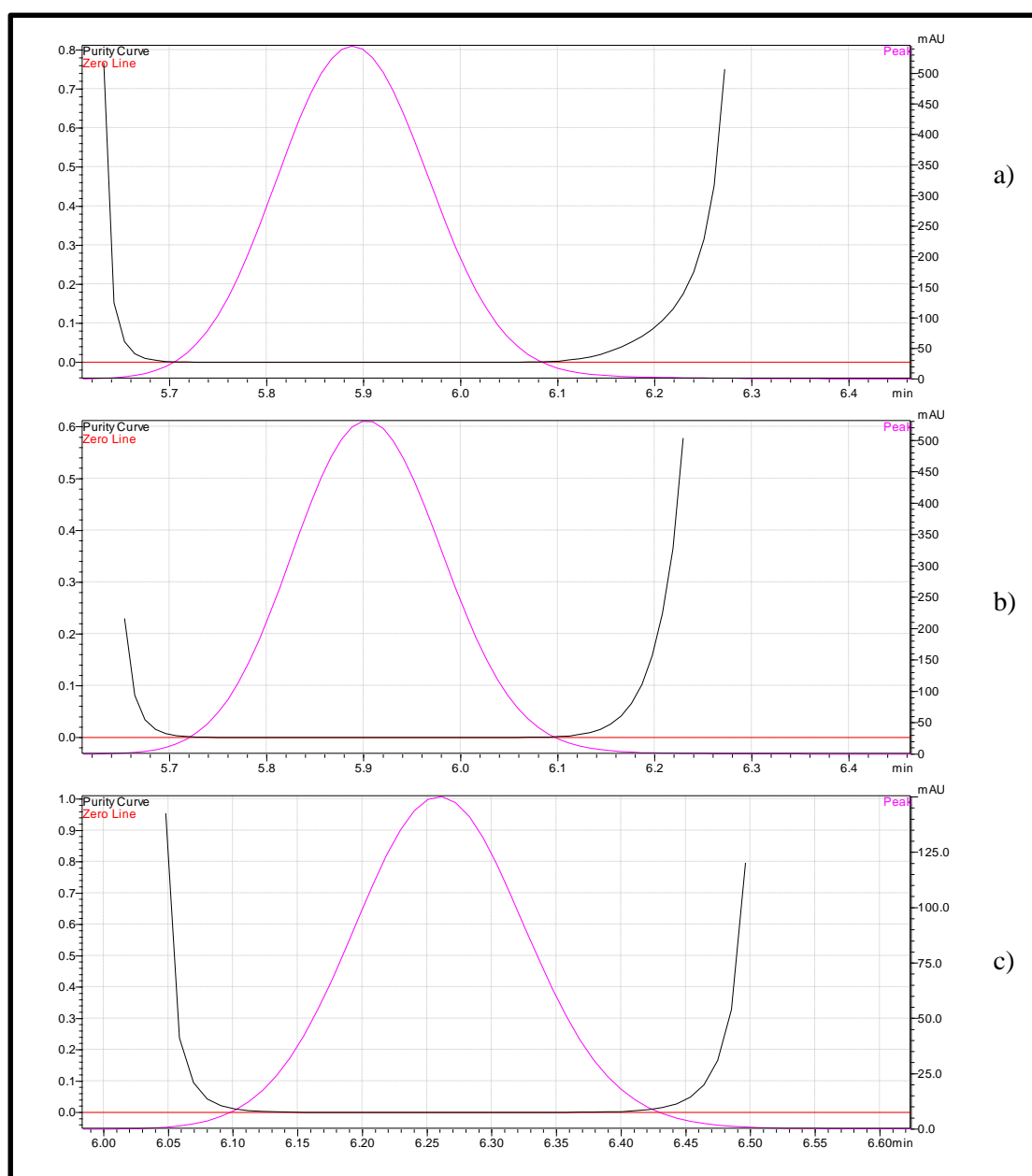


Figura 4. Demonstrativo de pureza do pico dos cromatogramas das soluções provenientes do *pool* de comprimidos (a), matéria-prima (b) e padrão de nevirapina (c).

Linearidade

O método demonstrou ser linear no intervalo de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ a $80 \mu\text{g mL}^{-1}$ ($10, 20, 30, 40, 50, 60, 70$ e $80 \mu\text{g mL}^{-1}$) tendo coeficiente de correlação (r) de $0,9994$. A análise da variância (ANOVA) indicou regressão linear sem desvio da linearidade ($\alpha = 5\%$).

Limite de detecção e limite de quantificação

Os limites de detecção e quantificação obtidos através das fórmulas matemáticas foram de $0,70$ e $2,34 \mu\text{g mL}^{-1}$ respectivamente. Demonstrando que o método proposto é sensível.¹⁴

Precisão

A precisão foi avaliada por meio da repetibilidade e da precisão intermediária. Os resultados são expressos por desvio padrão relativo (DPR%), apresentados nas Tabelas 1 e 2. Os baixos valores de DPR % encontrados indicam a precisão do método (DPR < 2%).^{14,15}

Tabela 1. Resultados obtidos no estudo da precisão com a matéria-prima

	Repetibilidade (n=6)			Precisão intermediária (n=18)
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	
Média Teor (%)	105,91	105,35	105,42	105,56
DPR (%)	0,58	1,09	0,66	0,84

Tabela 2. Resultados obtidos no estudo da precisão com os comprimidos contendo nevirapina

	Repetibilidade (n=6)			Precisão intermediária (n=18)
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	
Média Teor (%)	104,99	104,63	104,93	104,85
DPR (%)	1,25	1,56	1,03	1,23

Exatidão

A exatidão do método foi provada através da análise de três níveis de concentração dentro do intervalo de linearidade estabelecido, com os resultados expressos em porcentagem de nevirapina recuperada. Através da análise das Tabelas 3 e 4, pode-se observar que tanto os valores médios de porcentagem recuperada quanto o DPR satisfazem os critérios de aceitação do método proposto.^{14,15}

Tabela 3. Resultados obtidos nos três níveis no estudo da exatidão para matéria-prima (n=9)

Níveis	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	% Recuperada
Baixo	10,00	99,37
Médio	50,00	97,61
Alto	80,00	99,05
	Média (%)	98,68
	DPR (%)	0,72

Tabela 4. Resultados obtidos nos três níveis no estudo da exatidão para comprimidos contendo nevirapina (n=9)

Níveis	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	% Recuperada
Baixo	10,00	102,00
Médio	50,00	103,91
Alto	80,00	100,46
	Média (%)	102,12
	DPR (%)	1,17

Robustez

A partir da análise das Tabelas 5 e 6 pode-se perceber que os parâmetros modificados não influenciaram no desempenho do sistema cromatográfico, demonstrando a robustez do método.^{14,15}

Tabela 5. Resultados obtidos com a aplicação de mudanças na proporção de acetonitrila na fase móvel, marca da coluna analítica e vazão da fase móvel utilizando a matéria-prima.

Parâmetro alterado	Teor (%)	DPR (%)
Vazão 0,9 mL min ⁻¹	100,60	0,016
Vazão 1,1 mL min ⁻¹	100,80	0,010
Coluna Agilent®	100,76	0,018
Coluna CG Analítica Ltda	100,20	0,425
Acetonitrila 25%	97,99	0,003
Acetonitrila 21%	97,96	0,005

Tabela 6. Resultados obtidos com a aplicação de mudanças na proporção de acetonitrila na fase móvel, marca da coluna analítica e vazão da fase móvel utilizando amostra do *pool* de comprimidos.

Parâmetro alterado	Teor (%)	DPR
Vazão 0,9 mL min ⁻¹	101,20	0,022
Vazão 1,1 mL min ⁻¹	101,80	0,124
Coluna Agilent®	101,14	0,053
Coluna CG Analítica Ltda	99,30	0,042
Acetonitrila 25%	96,82	0,049
Acetonitrila 21%	96,71	0,046

CONCLUSÃO

Um método indicativo de estabilidade foi desenvolvido e validado por CLAE para a determinação quantitativa de nevirapina em matéria-prima e comprimido. O método demonstrou ser linear, preciso, exato, robusto e específico, não tendo interferências de excipientes e produtos de degradação. De acordo com estes resultados pode-se afirmar que esse método é adequado para o controle de qualidade de nevirapina matéria-prima e comprimido.

REFERÊNCIAS

1. Klimas, N.; Koneru, A.O.; Fletcher, M.A.; *Psychosom. Med.*, **2008**, *70*, 523.
2. Flexner, C.; Agentes Antirretrovirais e Tratamento da Infecção pelo HIV. Em: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*; Bruton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C., 12^a. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012.
3. Sabino E.C; Barreto C.C.; Sanabani S.; AIDS Etiologia e Subtipos do HIV. Em: *Tratado do Infectologia*. Focaccia R., editor. Veronesi: 3^a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.
4. Rang H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Moore, P. K.; *Farmacologia*. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
5. Brasil. Ministério da Saúde. DST/AIDS. Cnd. Brasília: Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 3 ed. 2014.
6. Unaides. Progress report on the Global Plan, 2015 – disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2774_2015ProgressReport_GlobalPlan_en.pdf, acessado em 23 de maio de 2016.
7. WHO. World Health Organization. Global health sector response to HIV, 2000-2015: focus on innovations in Africa: progress report, 2015 – disponível em: www.who.int/hiv/pub/progressreports/2015-progress-report/en/, acessado em 23 de maio de 2016
8. United States Food and Drug Administration. Statistical Review and Evaluation: Clinical Studies, Viramune® XRTM (nevirapine) extended-release tablets, 2011 – disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201152Orig1s000StatR.pdf acessado em 23 de maio de 2016.
9. United States Food and Drug Administration. Approved Drug Products - disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NEVIRAPINE>, acessado em 23 de maio de 2016.

10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 1998.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2. Ed. Brasília, 2010.
12. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.
13. The United States Pharmacopeia. 38. ed. Rockville: United States. Pharmacopeial Convention, 2015.
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 2003.
15. ICH. Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical methods text and methodology Q2 (R1). In: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005.
16. Farmanguinhos Nevirapina. Responsável técnico Carlos Araújo da Costa. Fundação Oswaldo Cruz/Farmanguinhos, 2014. Bula de medicamento.
17. Ermer, J.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2001**, *24*, 755.
18. Shabir, G.A.; *J. Chromatogr. A* **2003**, *987*, 57.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES – QUÍMICA NOVA

1. GERAL

Serão considerados para publicação na Revista Química Nova manuscritos em Português, Inglês e Espanhol, que cubram as áreas tradicionais da Química bem como artigos sobre Ensino de Química, História da Química, Política Científica, etc, além de artigos de áreas afins, desde que tenham acentuado conteúdo químico (clique [aqui](#) para acessar as normas de restrição). Os trabalhos devem se encaixar dentro de uma das modalidades abaixo:

Artigos Originais: refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Artigos sobre Educação: trabalhos de pesquisas relacionadas ao ensino de graduação em Química e divulgação de experiências inovadoras no ensino de graduação e pós-graduação. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, e outros elementos.

Notas Técnicas: trabalhos de comunicação de métodos, técnicas, aparelhagens ou acessórios desenvolvidos no laboratório de origem do autor do manuscrito, desde que apresentem acentuado conteúdo químico. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, etc.

Assuntos Gerais: abordagem de assuntos de interesse geral dos químicos, tais como política científica, programas de graduação e pós-graduação, história da química, etc. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Artigos de Revisão: destinados à apresentação do progresso em uma área específica de Química, com o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Para submeter um artigo de Revisão, é imprescindível que o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação na referida área. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter à editoria, para quimicanova@sbq.org.br, um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho e lista de publicações do autor na área em que pretende publicar. O material será analisado pelos Editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas de QN, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores. O aceite da submissão não garante a publicação do manuscrito, que passará pelo processo formal de avaliação equivalente ao das outras modalidades.

2. ANTES DA SUBMISSÃO

2.1 Direitos autorais

Ao submeter um manuscrito à revista Química Nova, assume-se que ele não foi publicado previamente, que não está sob processo de avaliação por outra entidade e que não será publicado simultaneamente em outro veículo de divulgação, no mesmo formato, sem a permissão por escrito dos Editores. Além disso, subentende-se que o

autor responsável pela submissão tem o consentimento de todos os outros autores. Os autores também concordam que os direitos autorais do manuscrito serão transferidos para a Sociedade Brasileira de Química (SBQ), caso o manuscrito seja aceito para publicação. Manuscritos aceitos e ilustrações se tornarão propriedades da SBQ.

2.2 Organização do manuscrito

Os manuscritos deverão apresentar clareza e concisão. A seção *Introdução* deverá identificar de forma clara e breve, utilizando-se de referências relevantes, a natureza do problema sob investigação e o conhecimento prévio a respeito dele. Revisões extensas da literatura não serão aceitas.

A seção *Parte Experimental* pode preceder ou vir após a seção *Resultados e Discussão*, mas devem ser necessariamente separadas. A seção *Conclusões*, que resumirá brevemente as principais conclusões do trabalho, deverá ser disposta logo após a seção *Resultados e Discussão*.

A parte experimental do manuscrito deve descrever os experimentos de maneira suficientemente detalhada para que outros pesquisadores possam reproduzi-los. O grau de pureza dos materiais utilizados deve ser fornecido, bem como todas as quantidades utilizadas. A descrição de procedimentos já estabelecidos não é necessária. A instrumentação utilizada só deve ser descrita caso não seja padrão. Deve-se referir a instrumentos disponíveis comercialmente a partir de suas marcas e modelos.

Todos os compostos novos devem ser completamente caracterizados, incluindo dados espectroscópicos e análises elementares. Espectros de massas de alta resolução poderão substituir análises elementares caso sejam acompanhados de provas inquestionáveis da pureza da amostra (pontos de fusão, cópias dos espectros RMN, etc.). Para compostos sintetizados em formas enantiomericamente puras ou enantiomericamente enriquecidas, sua rotação específica deverá ser fornecida. Nos casos em que o excesso enantiomérico for determinado por técnicas cromatográficas e/ou espectroscópicas, as cópias dos cromatogramas e/ou espectros devem ser inclusas no Material Suplementar (ver seção *Material Suplementar*).

Muitas publicações de Química Teórica e/ou Computacional utilizam rotinas baseadas em métodos bem documentados, sejam semi-empíricos ou *ab initio*. Neste caso é suficiente citar a variante utilizada, referindo-se a publicações importantes nas quais os métodos foram desenvolvidos, e o programa de computador utilizado, indicando brevemente as modificações realizadas pelo autor.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de permissões para reprodução de gráficos e imagens retiradas de outros periódicos. Essas permissões para reprodução devem ser enviadas no momento da submissão, juntamente com os outros arquivos do manuscrito. A reprodução deve também ser informada nas respectivas legendas.

Os Editores poderão solicitar a revisão do idioma do manuscrito em qualquer etapa do processo de avaliação do manuscrito. Neste caso, os autores deverão apresentar um certificado de revisão por empresa/profissional especializado, que deve ser submetido pela plataforma ScholarOne no momento da submissão da versão revisada do manuscrito.

2.3 Preparo dos manuscritos

Geral

Deve-se utilizar a fonte Times New Roman, tamanho de 12 pt e cor preta. O espaçamento entre linhas deve ser de 1,5×. As páginas devem ser numeradas consecutivamente, no canto inferior direito. As linhas e os títulos e subtítulos das seções não devem ser enumerados. Os títulos das seções devem ser escritos em negrito e caixa alta, os subtítulos apenas em negrito e os subsubtítulos apenas em

itálico.

O Material Suplementar deve ser o último elemento do manuscrito, e deve conter informações relevantes e complementares àquelas já apresentadas no manuscrito (ver seção Material Suplementar).

Detalhes

A primeira página deverá conter o *graphical abstract* (ver seção *Graphical Abstract*), título do trabalho, em negrito e caixa alta, nome dos autores em negrito e endereço. Se o endereço onde o trabalho foi conduzido é diferente do endereço atual de qualquer um dos autores, uma nota de rodapé indicando a posição atual pode ser incluída. Havendo autores com diferentes endereços, estes deverão ser listados em sequência e indicados utilizando-se letras sequenciais.

Um exemplo:

José A. Benício^a, Maria C. Cavalcante^b e João D. de Almeida^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá - PR, Brasil

^bDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo - SP, Brasil

*e-mail: jalmeida@dq.uem.br

Como mostra o exemplo, o autor para correspondência deverá ser indicado com asterisco (*) e seu e-mail colocado logo abaixo dos endereços. A menor unidade do endereço deve ser o departamento. Em seguida devem ser indicados a faculdade/instituto, a universidade, o CEP, a cidade, o estado e o país. Laboratórios, programas de pós-graduação e cursos não devem ser inclusos no endereço. A segunda página deverá conter o título e o resumo do trabalho, ambos em inglês, com no máximo 200 (duzentas) palavras, e a indicação de 3 a 5 palavras-chave (keywords), também em inglês. O texto deve se iniciar a partir da terceira página do manuscrito. Ao longo do texto, o autor deve se atentar às seguintes regras: Palavras em língua estrangeira (inglês, francês, latim, etc.) deverão ser escritas em itálico.

Nomes científicos de espécies devem ser escritos em itálico, com a primeira letra do nome em caixa alta.

Alguns exemplos:

... os experimentos foram realizados *in situ*;

A bactéria *Escherichia coli*...;

O tratamento dos dados foi realizado a partir do *software* Origin;

Todas as unidades devem ser separadas dos valores por um espaço simples (inclusive o grau Celsius). A mesma regra é válida para o caso de unidades em sequência.

Alguns exemplos:

10 °C;

15 mg L⁻¹ (evitar mg/L);

10 m s⁻² (evitar m/s²);

Atenção: Toda a nomenclatura utilizada deverá ser consistente, clara e de acordo com as regras estabelecidas por entidades apropriadas, como IUPAC, *International Union of Biochemistry*, *Abstracts Service*, *Nomenclature Committee of the American Chemical Society*, entre outras. Símbolos e unidades deverão seguir as recomendações da IUPAC. Os autores devem evitar o uso de unidades que não fazem parte do SI.

Normas para elementos gráficos e tabelas

Gráficos e Figuras: textos, nomes dos eixos e quaisquer outros elementos textuais que acompanham os elementos gráficos devem ser consistentes ao longo de todo o trabalho em relação à fonte, ao tamanho da fonte, ao espaçamento e à cor. Para

elementos gerados por computador, deve-se evitar planos de fundo ou sombreamento.

Fórmulas estruturais e equações químicas: todas as estruturas químicas ou equações devem ser escritas utilizando a mesma fonte ao longo do manuscrito.

Equações: as equações devem ser escritas utilizando-se um editor de equações (MathType, Equation, entre outros) e devem ser numeradas sequencialmente ao longo do manuscrito.

Fotografias: As fotografias devem apresentar contraste e não devem ser montagens. Caso haja necessidade de uma escala, ela deve ser desenhada sobre a figura e não abaixo. Não serão aceitas fotografias de equipamentos comerciais.

Tabelas: as tabelas devem ser formatadas de modo a fornecer informações diretas ao leitor. Sombreamentos e negritos devem ser evitados. Qualquer informação extra deve vir abaixo da tabela, na forma de nota de rodapé, utilizando-se as letras a, b, c e assim por diante.

Graphical abstract (em inglês): O *graphical abstract* deve resumir o conteúdo do trabalho de forma concisa e dedicada a capturar a atenção de um público amplo. O autor deve apresentar uma figura nova, usando como parâmetro uma estrutura chave, uma reação, uma equação, um conceito, um gráfico, um teorema, entre outras possibilidades. Recomenda-se que seja de caráter artístico e possua cores diversas. Não serão aceitas fotos de equipamentos comerciais.

Atenção: a imagem deve possuir alta resolução (em formato .tiff, .jpg ou qualquer outro de ampla utilização que possa ser editado) e tamanho de 4 cm de altura por 8 cm de largura [os elementos textuais devem ser legíveis nessas dimensões]. Junto com o *graphical abstract*, o autor deverá enviar um texto explicativo em inglês (em arquivo .txt, .rtf ou .doc) de, no máximo, 3 linhas.

Normas para citações e lista de referências

Os elementos gráficos e as tabelas devem ser numeradas e citadas no texto, utilizando-se a primeira letra em caixa alta. Não se deve abreviar as citações.

Alguns exemplos:

... como pode ser verificado na Tabela 1.

A Figura 3 mostra o sistema utilizado...

(Tab. 1, Fig. 1 e quaisquer outras abreviações dos títulos dos elementos não devem ser utilizadas)

As citações de referências devem ser feitas de forma consecutiva, na forma numérica sobrescrita (sem parênteses ou colchetes), sempre após a pontuação, quando houver. Citações de duas ou mais referências devem ser separadas por vírgulas. Citações de três ou mais referências consecutivas devem ser agrupadas, utilizando-se o hífen (-). Não utilizar espaços entre as citações ou entre a citação e o caractere sobre o qual está posicionada.

A Química Nova não publica notas de rodapé. Quaisquer notas do autor devem ser incluídas na lista de referências e, no texto, devem seguir o mesmo padrão das citações, mantendo inclusive a sequência numérica.

Alguns exemplos:

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura.^{3,7,8}

Existe extensa literatura a respeito do sistema utilizado,⁹⁻¹² bem como das propriedades dos materiais empregados.¹³

salicilato de sódio,¹⁻³

Nishide *et al.*,⁴

... pela redução do ácido crômico,^{4-8,12}

(Três ou mais referências consecutivas devem ser citadas utilizando-se o hífen)

Na seção Referências, as abreviações dos títulos de periódicos devem estar de acordo

com as definidas no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://cassi.cas.org>). Caso o periódico não esteja listado no CASSI, o título deve ser escrito por extenso.

As normas para o ano, o volume e as páginas seguem abaixo para diversos tipos de literaturas. A pontuação, os espaçamentos, os negritos e os itálicos devem ser verificados com atenção. Manuscritos com referências fora das normas da revista serão reenviados ao autor até que os erros sejam verificados e corrigidos.

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 518.
2. No caso especial da revista citada não ser de fácil acesso, é recomendado citar o seu número de Chemical Abstract, como segue:
Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zadev.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, *19*, 708. (CA 85:78051s).
3. Caso o trabalho tenha doi, mas não a referência completa, citar DOI da seguinte maneira:
Vidotti, M.; Silva, M. R.; Salvador, R. P.; de Torresi, S. I. C.; Dall'Antonia, L. H.; *Electrochimica Acta* (2007), doi:10.1016/j.electacta.2007.11.029.
4. É recomendado o uso de referências compostas na medida do possível, em lugar de uma lista de referências individuais. O estilo das referências compostas é o seguinte:
Varela, H.; Torresi, R. M.; *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 665; Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 123; Ângelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 473.

Patentes:

Devem ser identificadas da seguinte forma (na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado entre parênteses).

5. Hashiba, I.; Ando, Y.; Kawakami, I.; Sakota, R.; Nagano, K.; Mori, T.; *Jpn. Kokai Tokyo Koho* 79 73,771 **1979**. (CA 91:P193174v)
6. Kadin, S.B.; *US pat.* 4,730,004 **1988**. (CA 110:P23729y)
7. Eberlin, M. N.; Mendes, M. A.; Sparrapan, R.; Kotiaho, T.; *Br PI* 9.604.468-3, **1999**.

Livros:

com editor(es):

8. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.

sem editor(es):

9. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

Programas de computação (Softwares):

10. Sheldrick, G. M.; *SHELXL-93; Program for Crystal Structure Refinement*; Universidade de Göttingen, Alemanha, 1993.

Teses:

11. Velandia, J. R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil, 1997.

Material apresentado em Congressos:

12. Ferreira, A. B; Brito, S. L.; *Resumos da 20a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 1998.

Páginas Internet:

<http://www.sbq.org.br/jbcs>, acessada em Junho 2001.

Material não publicado:

Para material aceito para publicação: Magalhães, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, no prelo.

Para material submetido mas ainda não aceito: Magalhães, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, submetido. Para trabalho não publicado ou comunicação pessoal: Magalhães, U. H.; trabalho não publicado ou Magalhães, U. H., comunicação pessoal. Resultados não publicados só poderão ser citados com a permissão explícita das pessoas envolvidas na sua obtenção.

Manuscritos contendo RMN, IV, espectros de massas, etc.

Sempre que um composto é sintetizado ou identificado (novo ou conhecido previamente), é obrigatório o envio de todos os dados espectrais (dados e espectros) como Material Suplementar (ver seção Material Suplementar) no momento da submissão do manuscrito.

Material Suplementar

Esta modalidade foi criada para que o texto principal seja objetivo e contenha o número estritamente necessário de Figuras e Tabelas.

O conteúdo do Material Suplementar (MS) deverá ser colocado no final do trabalho, após a seção REFERÊNCIAS. Quando houver MS, deve ser criada uma seção MATERIAL SUPLEMENTAR, logo após a seção CONCLUSÃO, com a descrição de seu conteúdo. O texto deve também indicar o acesso livre ao MS a partir do website da revista Química Nova (<http://quimicanova.sbq.org.br/>).

Elementos gráficos e Tabelas do Material Suplementar devem ser numeradas sequencialmente, com a letra S após a numeração. Ex: Figura 1S, Tabela 4S, etc.

Apesar de complementar a informação do manuscrito, o MS deve ser um documento completo. Caso sejam usadas referências, elas devem ser listadas ao final do próprio MS e numeradas na forma 1S, 2S, ...

Os Editores poderão solicitar aos autores, em qualquer fase da tramitação, a separação de Material Suplementar.

3. DURANTE A SUBMISSÃO

A QN oferece aos autores apenas submissão on line.

Todos os autores devem ter seus nomes introduzidos na plataforma, portanto, durante a submissão, preencha os campos necessários informando o endereço de e-mails dos coautores.

Na plataforma ScholarOne-QN é necessário fazer o *upload*, SEPARADAMENTE, dos seguintes materiais:

- 1 *Main document* (full.doc), incluindo todas as figuras, tabelas e respectivas legendas, as quais devem ser inseridas após a primeira citação. Esse arquivo deve ser feito utilizando, necessariamente, o modelodisponível para *download*. No caso do manuscrito conter Material Suplementar, esse deve ser adicionado no final do *main document*.
- 2 Todos os arquivos originais de figuras, incluindo o *graphical abstract*, em jpg, tiff, opj, xls, cdx, etc. Por exemplo, se o manuscrito contiver 6 figuras, é necessário fazer o upload dos 6 arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.) e também o *main document* com as figuras inclusas.
- 3 Observação:
- 4 - No caso da figura ser um arquivo de imagem, esse precisa ter alta resolução (mínimo de 300 dpi);
- 5 - Por favor, não envie as figuras inseridas num arquivo .doc, envie todos os arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.). Isso irá acelerar a avaliação de seu manuscrito e o processo de publicação, no caso de o manuscrito ser aceito. Atenção: apesar de a versão online da revista ser colorida, as impressões são feitas em preto e branco (exceto pelos graphical abstracts). Ao produzir as figuras, os autores devem ter em mente que estas serão convertidas

no momento da impressão, evitando assim possível perda de informações baseadas unicamente nas cores.

6 Um único arquivo .doc ou .docx contendo todas as tabelas;

7 Arquivos originais das figuras do Material Suplementar.

A Editoria de QN reserva-se o direito de efetuar, quando necessário, pequenas alterações nos manuscritos, de modo a adequá-los às normas da revista ou tornar seu estilo mais claro, respeitando, naturalmente, o conteúdo do trabalho. Qualquer que seja a natureza do manuscrito submetido, ele deve ser original em nível de metodologia, informação, interpretação ou crítica. A qualificação do trabalho poderá ser atestada por consultor(es) ad hoc, indicados pela Editoria.