



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

ARTUR STRAMARI DE VARGAS

**Avaliação da Estabilidade de Formulação Oral Líquida Hospitalar de  
Benzoato de Sódio**

Porto Alegre, Janeiro de 2018.

ARTUR STRAMARI DE VARGAS

**Avaliação da Estabilidade de Formulação Oral Líquida Hospitalar de  
Benzoato de Sódio**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Martin Steppe

Coorientadora: Ma. Caren Gobetti

## **APRESENTAÇÃO**

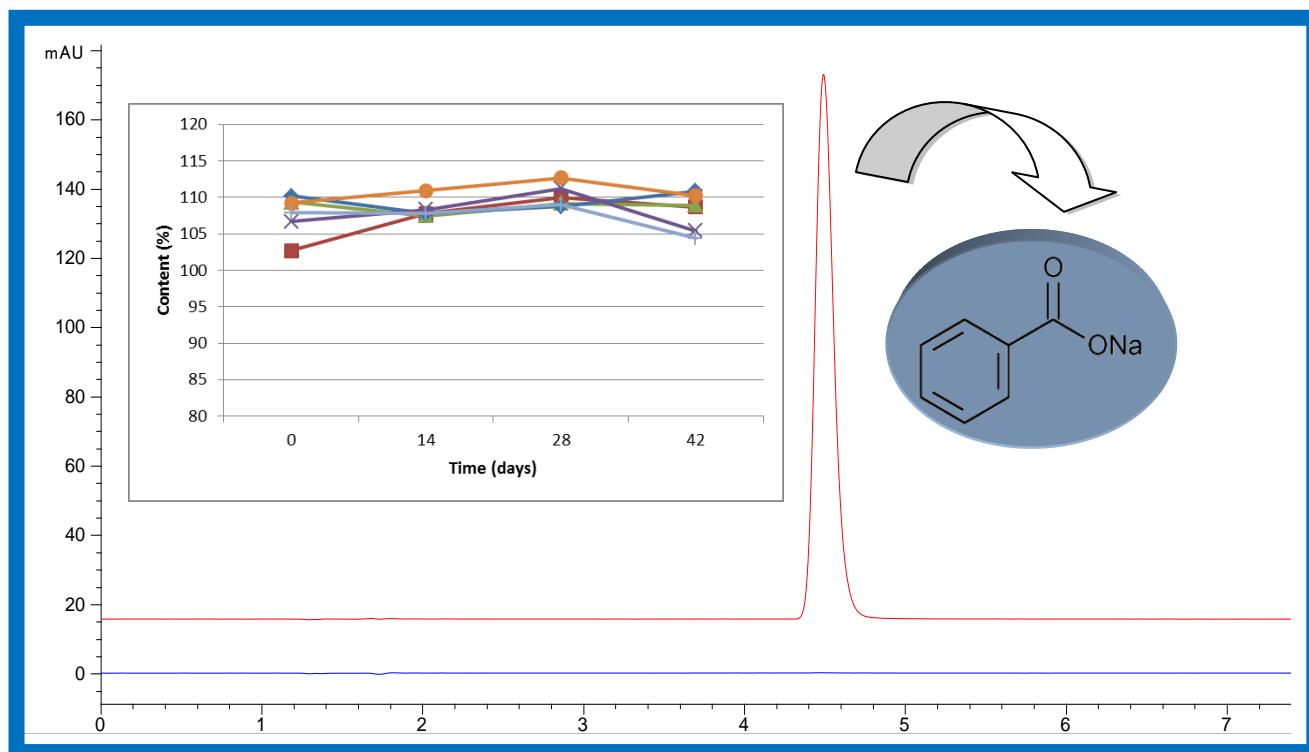
Os resultados deste trabalho estão apresentados sob a forma de artigo científico. Este contém os seguintes tópicos: Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências e foi escrito nas normas e padrões da Revista Química Nova, anexadas no final do trabalho. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico - Departamento de Produção e Controle de Medicamentos - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul em parceria com a Farmácia Semi-industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## SUMÁRIO

- 1. ARTIGO CIENTÍFICO.....5**
- 2. ANEXO (Regras para publicação da Revista Química Nova).....20**

## **1. ARTIGO CIENTÍFICO**

## Graphical Abstract



Stability analysis of sodium benzoate 333 mg/mL oral liquid formulation in three different temperatures, using two types of flasks.

### AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE FORMULAÇÃO ORAL LÍQUIDA HOSPITALAR DE BENZOATO DE SÓDIO

**Martin Steppe<sup>a</sup>, Caren Gobetti<sup>a</sup> e Artur S. de Vargas<sup>a,\*</sup>**

<sup>a</sup> Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000 Porto Alegre – RS, Brasil

Manuscrito com material suplementar

Manuscrito sem material suplementar

\*e-mail: artursv01@gmail.com

## STABILITY EVALUATION OF SODIUM BENZOATE ORAL LIQUID HOSPITAL FORMULATION

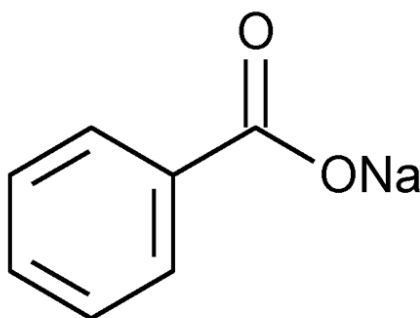
Urea Cycle Disorders are types of metabolic conditions related with the erroneous metabolism of plasmatic ammonium. Sodium Benzoate is a substance used on the treatment of these genetic diseases. It is capable of forcing the metabolism of toxic ammonium through the synthesis of hippuric acid by activating an alternative pathway. Because children are the ones usually affected by this syndrome, it is extremely important to hold information on the stability of the formulations used on such cases. A sodium benzoate 333 mg/mL water solution, used in the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, had its chemical stability evaluated. For the study, the analytical method was validated. The samples were divided in two types of flasks: amber glass flaks and polyethylene terephthalate (PET) flasks. During six weeks three samples were stored in the refrigerator (2-5 °C), at room temperature (25 °C) and in a lab oven (40 °C) and analyzed every two weeks. The studied showed that the formulation was stable during the whole period, not showing an important difference on its concentration or its pH value.

**Keywords: benzoate; stability; validation; solution.**

## INTRODUÇÃO

O Ciclo da Ureia é uma rota metabólica responsável pela eliminação da amônia circulante no plasma, que é a forma nitrogenada resultante do catabolismo de proteínas e, também, uma potente neurotoxina. A amônia formada pelo organismo, normalmente, é metabolizada em ureia, uma substância não tóxica e muito solúvel em água e, então, eliminada através da urina. Distúrbios do Ciclo da Ureia (DCUs) constituem um grupo de defeitos genéticos que se manifestam majoritariamente em recém nascidos ou crianças de até 11 anos e resultam no aumento agudo da concentração de amônia sérica devido à deficiência de enzimas ou transportadores responsáveis pelo metabolismo da mesma em ureia. Distúrbios não tratados podem resultar em vômitos, letargia, convulsão, dano cerebral, coma e morte. <sup>1</sup>

Em meio hospitalar, uma das alternativas para o tratamento de DCUs, é o benzoato de sódio. Essa substância química de fórmula molecular  $C_7H_5NaO_2$ , Figura 1, ocorre como um sal branco do ácido benzoico, granular ou cristalino, não possui odor e apresenta sabor desagradável doce e amargo. Em água, apresenta solubilidade de 1 g em 1,8 mL, a 20 °C. <sup>2</sup>

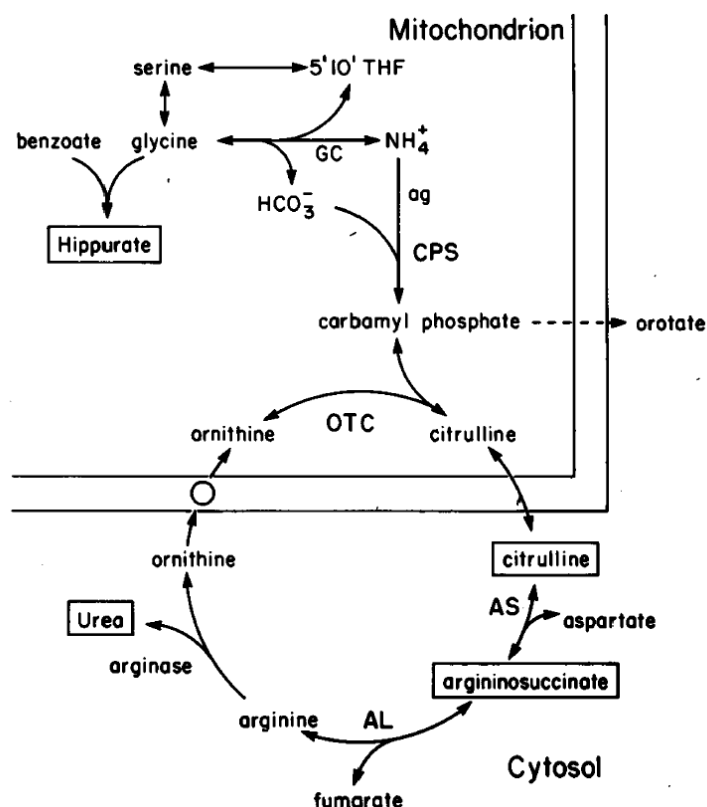


**Figura 1.** Estrutura química do Benzoato de Sódio

Esse sal tem seu principal uso como aditivo em alimentos, cosméticos e medicamentos. É utilizado para inibir o crescimento de fungos, leveduras e bactérias e tem sua potência máxima em meios ácidos (pH 2-5). <sup>2, 3</sup> Também pode ser utilizado como lubrificante na formulação de comprimidos em concentrações de 2-5 % (m/m). <sup>4</sup>

Na década de 1980, foi reportado o uso de benzoato de sódio no tratamento de DCUs. <sup>5-7</sup> Recém nascidos foram tratados com doses intravenosas da substância. Com isso o nitrogênio da amônia circulante foi desviado da rota defeituosa para a síntese de ácido hipúrico por meio do complexo de clivagem da glicina, como mostrado na Figura 2.





**Figura 2.** Rota metabólica de síntese de ureia e ácido hipúrico como formas de excreção de amônia<sup>6</sup>

Além do tratamento intravascular para casos de hiperamonemia aguda, há a possibilidade de uso crônico de doses orais de benzoato de sódio. Doses altas de benzoato de sódio são administradas em solução por via oral aos pacientes 2- 4 vezes ao dia durante as refeições, atingindo um máximo de 12 g ao dia.<sup>8</sup>

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, está padronizada uma solução de benzoato de sódio 333 mg mL<sup>-1</sup> para uso oral. Devido a falta de dados disponíveis na literatura quanto à estabilidade físico-química e microbiológica de preparações líquidas de benzoato de sódio, e a mesma ser utilizada por pacientes pediátricos ou recém nascidos com problemas metabólicos graves, torna-se imprescindível avaliar e determinar o perfil químico e microbiológico de soluções de benzoato de sódio preparadas em ambiente hospitalar.

Mediante a problemática relacionada à estabilidade da solução de benzoato de sódio, o objetivo deste trabalho foi determinar um prazo confiável para a estabilidade físico-química da solução de benzoato de sódio utilizada pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, com isso, garantir o uso seguro da preparação pelos pacientes.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Materiais

No preparo da fase móvel utilizou-se acetonitrila grau de pureza adequado para cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Tedia<sup>®</sup>) e tampão fosfato de potássio monobásico 20,0 mM. O pH da solução tampão foi ajustado a 2,5 utilizando ácido fosfórico (Vetec<sup>®</sup>). Água purificada foi obtida por Millipore<sup>®</sup> Direct-Q3UV (Molsheim, France) para dissolução da substância química caracterizada (SQC) e amostra. Para determinações de pH foi empregado potenciômetro Digimed<sup>®</sup>, modelo DM-20 (São Paulo, Brasil), e para sonicação banho de ultrassom modelo USC 2850 (São Paulo, Brasil). Amostras de solução de benzoato de sódio 333 mg/mL em água purificada foram fornecidas pela Farmácia Semi-industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Utilizou-se benzoato de sódio como SQC, com teor de pureza de 99,34%, que foi previamente caracterizada pelo fornecedor. Todas as amostras foram filtradas em membrana Millipore Millex-HV de fluoreto de polivinilideno (PVDF) com porosidade de 0,45 µm antes de serem analisadas.

### Sistema cromatográfico

O desenvolvimento do método por CLAE foi realizado em um cromatógrafo líquido de alta eficiência Agilent<sup>®</sup> modelo LC 1200 series, equipado com uma bomba quaternária, um autoinjeter, compartimento com termostato e detector de arranjo de diodos (DAD). O sistema utilizado para aquisição de dados e análise de resultados foi o *software* ChemStation (Versão B03.02). As análises cromatográficas foram realizadas conforme as condições descritas na Tabela 1.

### Validação parcial do método analítico

Realizou-se validação parcial do método analítico por CLAE. A validação parcial foi conduzida de acordo com guia oficial.<sup>11</sup> Os parâmetros de validação avaliados foram: especificidade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária) e exatidão.

**Tabela 1.** Condições cromatográficas para determinação de benzoato de sódio

<b>Parâmetro</b>	<b>Descrição</b>
<b>Coluna</b>	Coluna Zorbax Eclipse Plus C18 (150x4,6mm, 5,0 µm)
<b>Temperatura</b>	25 °C
<b>Fase móvel</b>	Acetonitrila:tampão fosfato de potássio monobásico 20,0 mM, pH 2,5 (30:70 v/v)
<b>Vazão</b>	1,0 mL min <sup>-1</sup>
<b>Detecção</b>	230 nm
<b>Volume de Injeção</b>	10,0 µL

#### *Especificidade*

A especificidade do método analítico foi determinada pela análise da amostra e da água para injetáveis utilizada no preparo, a fim de determinar a presença de possíveis interferências na análise.

#### *Linearidade*

Para o preparo das curvas padrão, alíquotas da solução estoque de benzoato de sódio SQC (100,0 µg mL<sup>-1</sup>) foram diluídas em água para obtenção as concentrações de 10,0; 20,0; 30,0; 40,0 e 50,0 µg mL<sup>-1</sup>. A linearidade foi avaliada a partir de duas curvas analíticas e as análises foram realizadas em duplicata. A equação da reta foi determinada através do estudo de regressão linear e o método dos mínimos quadrados foi aplicado para confirmar a linearidade do método. Os resíduos padronizados também foram avaliados a fim de verificar possíveis amostras atípicas e o Teste de Cochran foi realizado para assegurar a homocedasticidade do método.

#### *Precisão*

A precisão foi avaliada através da repetibilidade e precisão intermediária de soluções amostra contendo benzoato de sódio. Preparou-se uma solução em água na concentração de 100,0 µg/mL de benzoato de sódio. Após, uma alíquota foi retirada e transferida para balão volumétrico e utilizou-se água como diluente, obtendo-se uma concentração final de 30,0 µg mL<sup>-1</sup>. A repetibilidade foi

determinada pela análise de 6 amostras no mesmo dia e a precisão intermediária foi realizada em 6 replicatas em três diferentes dias, totalizando 18 análises e dois analistas diferentes.

#### *Exatidão*

A exatidão do método foi determinada pela recuperação de quantidades conhecidas de benzoato de sódio SQC adicionadas às soluções amostras. Alíquotas de 2,0 mL da solução amostra de benzoato de sódio ( $100,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) foram transferidas para balão volumétrico de 10,0 mL. Alíquotas de 1,0; 2,0 e 3,0 mL de solução padrão de benzoato de sódio ( $100,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) foram adicionadas às soluções amostras, resultando nas concentrações de 30,0; 40,0 e  $50,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Foi preparada simultaneamente uma solução amostra e uma solução padrão de benzoato de sódio na concentração de  $20,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ . As demais soluções foram preparadas em triplicada. Os resultados foram expressos como porcentagem de SQC recuperada da amostra.

#### **Preparo do padrão e amostra para o estudo de estabilidade**

A solução padrão de benzoato de sódio ( $33,3 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) foi preparada em água. Dissolveu-se 33,3 mg de padrão em balão volumétrico de 100,0 mL, transferiu-se 1,0 mL desta solução para balão volumétrico de 10,0 mL e completou-se o volume com água. As amostras de solução de benzoato de sódio  $333 \text{ mg mL}^{-1}$  foram preparadas em câmara de fluxo laminar vertical pela Farmácia Semi-industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pesou-se 499,5 g de benzoato de sódio e dissolveu-se em cálice graduado com água para injetáveis aquecida q.s.p. 1500 mL. A solução final de benzoato de sódio  $333 \text{ mg mL}^{-1}$  foi dividida em 15 frascos de vidro âmbar e 15 frascos de polietileno tereftalato (PET) âmbar, contendo 50mL de solução cada. Após o enchimento, os frascos foram fechados com tampa lacre.

#### **Delineamento do estudo de estabilidade**

As amostras foram divididas em três temperaturas de armazenagem: geladeira (2-8 °C), ambiente (~25 °C) e estufa (40 °C). Em cada temperatura: três amostras em frasco de vidro âmbar e três em frasco PET foram utilizadas para doseamento; uma em frasco de vidro âmbar e uma em frasco PET foram utilizadas para análise do pH; uma em frasco de vidro âmbar e uma em frasco PET foram utilizadas para análise microbiológica. As temperaturas foram monitoradas utilizando-se termohigrômetro. O estudo teve duração de seis semanas, 42 dias, e as amostras foram analisadas nos dias 0, 14, 28 e 42.

### **Determinação do teor de benzoato de sódio**

Em capela de fluxo horizontal, a fim de mimetizar condições hospitalares e evitar contaminação, após agitação por 30 segundos, uma alíquota de cada frasco de amostra foi retirada e transferida para balão volumétrico utilizando-se pipetas automáticas com ponteiras estéreis. Utilizou-se água como diluente. Seguidas as diluições, obteve-se uma concentração final de  $33,3 \mu\text{g mL}^{-1}$ . As soluções foram filtradas em membrana  $0,45 \mu\text{m}$  antes da injeção. O doseamento foi realizado em duplicata.

### **Análise do pH**

Em cada temperatura, uma amostra em frasco PET e uma amostra em frasco de vidro foram reservadas exclusivamente para análise do pH para que a contaminação fosse evitada. Após calibração do peagâmetro com solução padrão de pH básico, as leituras foram realizadas em temperatura ambiente, sendo que cada frasco foi analisado três vezes, seguidamente, em cada ponto de análise.

### **Análise microbiológica**

Foi retirada amostra para análise microbiológica ao fim do preparo da solução amostra estoque  $333 \text{ mg mL}^{-1}$ . Também, foi feito *pool* com as amostras utilizadas para doseamento de cada tipo de frasco em cada temperatura e esses *pools* foram analisados ao final do estudo. Juntamente, as amostras destinadas à análise microbiológica, que foram mantidas fechadas durante o estudo, foram analisadas ao final do mesmo. A pesquisa de patógenos foi realizada através do método cultural em placa e a contagem total de bactérias aeróbias, bolores e de leveduras foi feita pelo método *pour plate*. As análises foram realizadas por empresa terceirizada através da Farmácia Semi-industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

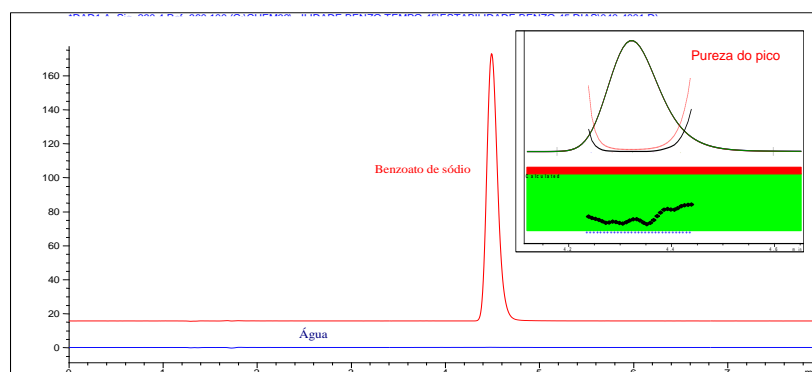
### **Validação parcial do método analítico**

Neste trabalho, os parâmetros analíticos foram estudados para demonstrar que o método é confiável para a quantificação do fármaco. Considerando trabalhos anteriores que descrevem métodos para a análise de benzoato de sódio por CLAE, <sup>3, 9, 10</sup> o foco foi desenvolver um método simples, empregando colunas e solventes disponíveis. Empregando-se a coluna C18 Zorbax Eclipse Plus

(150x4,6mm, 5,0  $\mu\text{m}$ ), com fase móvel acetonitrila:tampão fosfato de potássio monobásico 20,0 mM pH 2,5, na proporção 30:70 (v/v) e vazão 1,0 mL/min, os parâmetros de adequabilidade do sistema mostraram-se promissores. Obteve-se tempo de eluição do benzoato de sódio de 4,5 minutos, fator de retenção 1,89 e 8450 pratos teóricos. Na avaliação da pureza do pico com o uso do DAD, foi indicada a presença de pureza no pico do fármaco. O método de determinação de benzoato de sódio foi parcialmente validado e pôde ser utilizado para a determinação do teor do mesmo nas amostras.

### *Especificidade*

Como pode ser visto na Figura 3, foi constatada a especificidade do método para a substância analisada pela sobreposição dos cromatogramas obtidos da análise da solução SQC e da análise da água para injetáveis. Em todas as condições avaliadas, verificou-se a pureza do pico com o uso do detector de arranjo de diodos, indicando a pureza do benzoato de sódio. O fator de pureza do pico obtido foi de 999994 e o limite calculado foi de 999987.

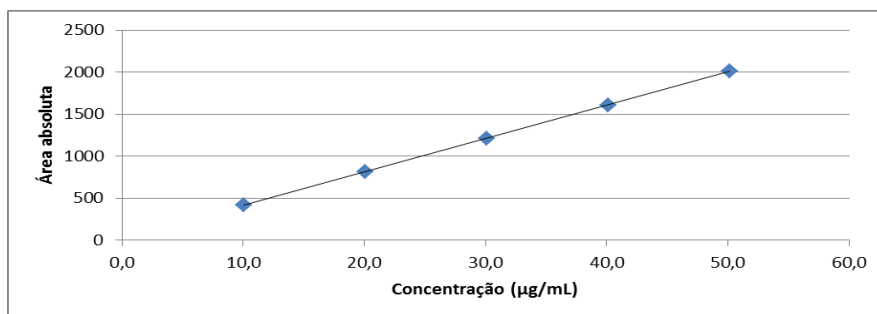


**Figura 3.** Cromatogramas obtidos da solução SQC de benzoato de sódio 30,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e da água para injetáveis. No detalhe, gráfico indicativo da pureza do pico e pureza do pico.

### *Linearidade*

Os resultados da avaliação da linearidade demonstraram que o método apresentou correlação linear entre a área e as concentrações, no intervalo de 10,0 a 50,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , como pode ser observado na Figura 4. Obteve-se a equação da reta  $y = 39,708x + 18,283$  e análise da regressão linear demonstrou um coeficiente de correlação muito próximo da unidade (0,9999). A análise de variância efetuada sobre os valores de área absoluta da curva padrão de benzoato de sódio,

demonstrou regressão linear significativa ( $p < 0,05$ ), não havendo desvio da linearidade. O gráfico dos resíduos não apresentou indicadores de variância não-constante, sendo os resíduos obtidos aleatoriamente distribuídos com ausência de amostras atípicas. Também, o teste de Cochran comprovou a homocedasticidade do método ( $C_{\text{calc.}} = 0,192 < C_{\text{tabelado}} = 0,684$ ).



**Figura 4.** Curva padrão de benzoato de sódio

#### *Precisão*

Os valores de teor médio obtidos foram 102,38; 98,76 e 101,95 % e de DPR foram 0,93; 2,11 e 3,24 % para os dias 1, 2 e 3, respectivamente. O teor médio dos três dias foi 101,03 % e o DPR médio 2,71 %. Os valores de DPR encontrados foram inferiores a 5%, mostrando que o método apresentou adequada repetibilidade e reprodutibilidade e indicando que o mesmo é preciso.

#### *Exatidão*

A exatidão do método foi avaliada pelo método de adição de padrão e o percentual de recuperação médio obtido foi de 99,10 %, como demonstrado na Tabela 2. As análises foram realizadas em triplicata para cada nível avaliado e as recuperações ficaram entre 95 e 105 %, portanto conclui-se que o método é capaz de medir exatamente o teor de benzoato de sódio.

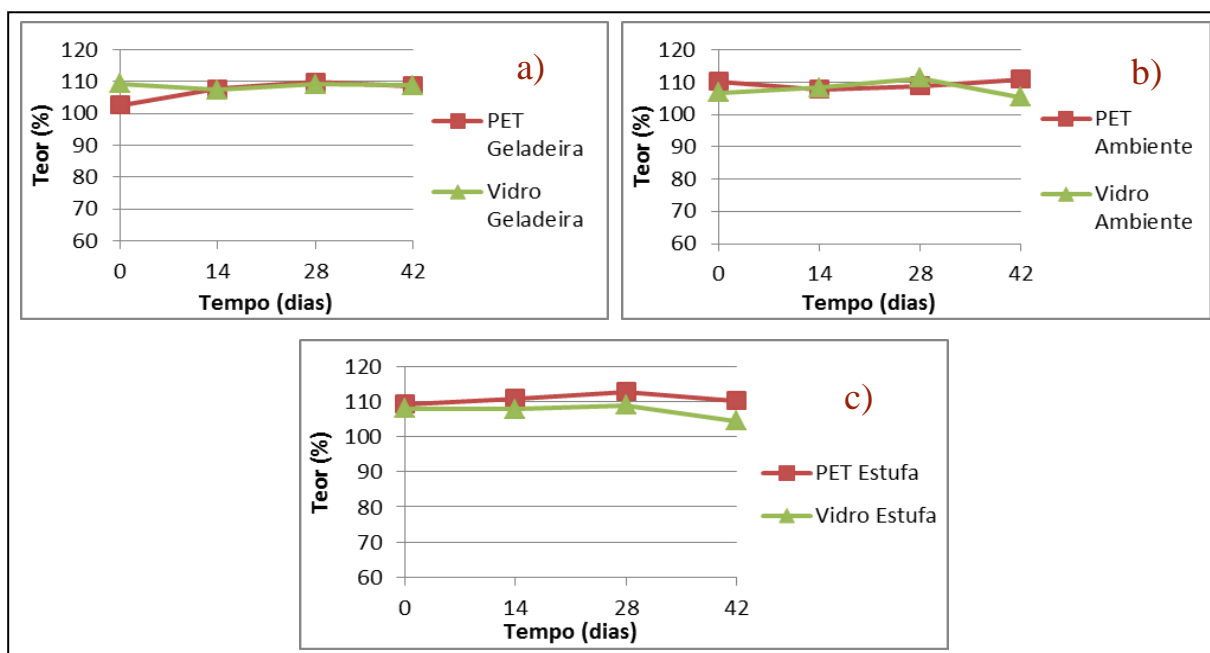
**Tabela 2.** Valores de recuperação de padrão de benzoato de sódio em soluções amostra

Amostra	Quantidade de padrão ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		% Recuperação
	Adicionada	Recuperada	
1	10,0	10,08	100,86
2	20,0	19,65	98,26
3	30,0	29,46	98,19
Média	-	-	99,10

### Estudo de Estabilidade

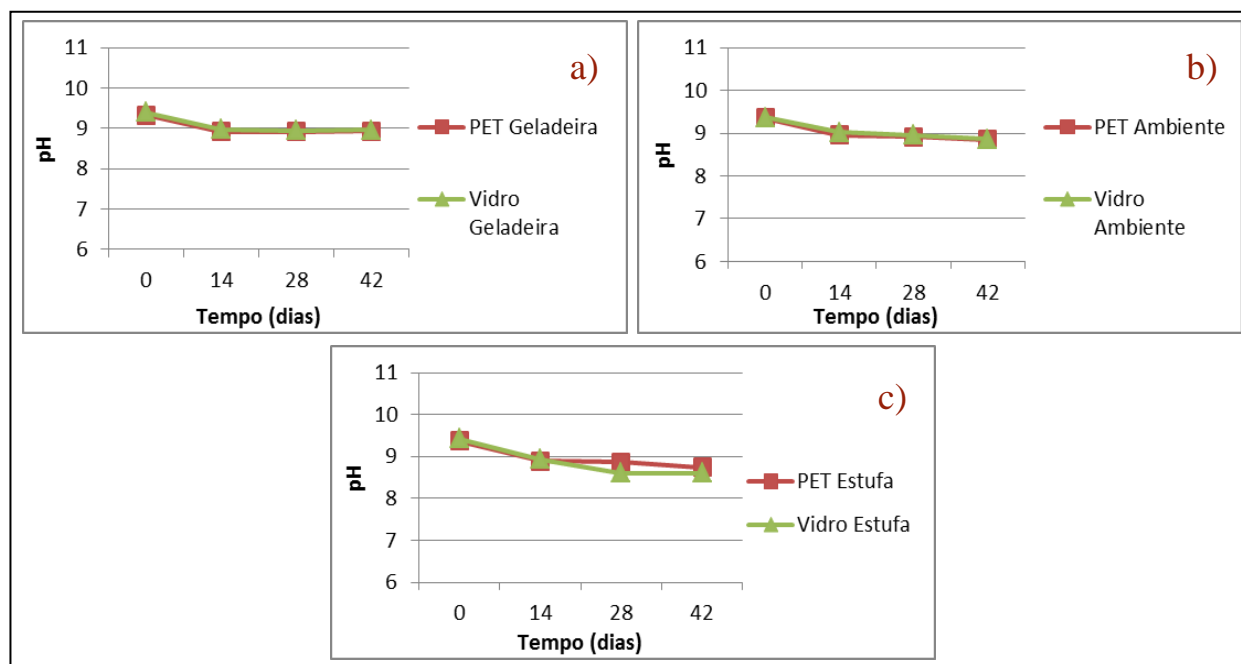
Não foram encontrados dados na literatura a cerca da estabilidade de preparações de benzoato de sódio em solução aquosa. Durante as seis semanas avaliadas as amostras mantiveram seu aspecto límpido e coloração iniciais. Não se notou a formação de aglomerados ou sedimento. A concentração inicial média calculada das amostras foi de  $358 \text{ mg mL}^{-1}$ , representado um teor de 107,5 % em relação ao valor teórico de  $333 \text{ mg mL}^{-1}$ . A formulação apresentou estabilidade físico-química nas três temperaturas de armazenamento, permanecendo com mais de 90,0 % do teor inicial, como mostrado na Figura 5. Também, não foi possível notar diferença no teor de benzoato de sódio das amostras que justificasse a escolha do material PET ou do material vidro no armazenamento das formulações. Em todas as condições avaliadas, verificou-se a pureza do pico com o uso do detector de arranjo de diodos, indicando a pureza do benzoato de sódio em todos os tempos de coleta. A pequena variabilidade no teor do fármaco significa que se permite administrar doses reprodutíveis e confiáveis desde que sejam feitas de acordo com técnica de preparação hospitalar e sejam armazenadas corretamente.





**Figura 5.** Teor de benzoato de sódio nas amostras armazenadas em geladeira (2-8 °C) (a), à temperatura ambiente (25 °C) (b) e em estufa (40 °C) (c) nos tempos 0, 14, 28 e 42 dias

O pH inicial encontrado para a formulação foi de 9,38. Durante o estudo, o pH das amostras apresentou um leve declínio, como mostrado na Figura 6. Não foi possível notar uma acidificação acentuada que possa representar instabilidade química.



**Figura 6.** Valores de pH das amostras armazenadas em geladeira (2-8 °C) (a), à temperatura

ambiente (25 °C) (b) e em estufa (40 °C) (c) nos tempos 0, 14, 28 e 42 dias

O estudo mostrou que a formulação mantém suas características físico-químicas estáveis durante seis semanas quando armazenada à temperatura máxima de 40 °C. Essa informação mostra que a solução de benzoato de sódio pode ser utilizada durante este período sem perda de efeito terapêutico.

### **Análise microbiológica**

Após o preparo da formulação no dia zero, a contagem total de bactérias aeróbias, assim como a contagem total de bolores e leveduras, mostrou menos do que 10 UFC mL<sup>-1</sup> presentes nas amostras. Esse valor está abaixo de 100 UFC mL<sup>-1</sup> para bactérias aeróbias e abaixo de 10 UFC mL<sup>-1</sup> para de bolores e leveduras como preconizado na Farmacopéia Brasileira 5<sup>a</sup> edição/2010 para preparações orais não estéreis.<sup>12</sup> Também, foi determinada a ausência de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella* spp. Ainda, posteriormente, ao fim do estudo, as amostras utilizadas para doseamento foram avaliadas microbiologicamente, juntamente com amostras que foram mantidas fechadas, a fim de verificar possível contaminação causada pelo manuseio. Todas as amostras avaliadas não apresentaram crescimento microbiológico algum, permanecendo com o mesmo resultado que ao início do estudo. Durante a avaliação da estabilidade, é necessário levar em consideração não só a estabilidade físico-química, mas também a estabilidade microbiológica, combinando eficácia terapêutica e segurança.

### **CONCLUSÃO**

A formulação de benzoato de sódio em água apresentou estabilidade físico-química nos dois tipos de frascos (PET e vidro), nas três temperaturas de armazenamento. O teor de benzoato de sódio manteve-se acima de 90% do teor inicial e o pH da solução sofreu leve acidificação. O estudo comprovou que a formulação manteve seu aspecto e cor, além de suas características físico-químicas durante as seis semanas analisadas, fornecendo garantia de eficácia terapêutica para o uso da preparação após seis semanas do preparo.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos aos envolvidos na realização desse projeto, principalmente a Farmácia Semi-industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## REFERÊNCIAS

1. Husson, M. C.; Schiff, M.; Fouilhoux, A.; Cano, A.; Dobbelaere, D.; Brassier, A.; Mention, K.; Arnoux, J. B.; Feillet, F.; Chabrol, B.; Guffon, N.; Elie, C.; de Lonlay, P., *Orphanet J Rare Dis* **2016**, *11* (1), 127.
2. Rowe, R. C. Em, *Handbook of pharmaceutical excipients*. 7th ed. ; ed.; Pharmaceutical Press ; Washington, DC : American Pharmacists Association: London, **2012**.
3. Pylypiw, H. M.; Grether, M. T., *J Chromatogr A* **2000**, *883* (1-2), 299-304.
4. Saleh, S. I.; Wehrlé, P.; Stamm, A., *International Journal of Pharmaceutics* **1988**, *48* (1-3), 149-157.
5. Green, T. P.; Marchessault, R. P.; Freese, D. K., *J Pediatr* **1983**, *102* (5), 785-90.
6. Batshaw, M. L.; Brusilow, S.; Waber, L.; Blom, W.; Brubakk, A. M.; Burton, B. K.; Cann, H. M.; Kerr, D.; Mamunes, P.; Matalon, R.; Myerberg, D.; Schafer, I. A., *The New England Journal of Medicine* **1982**, *306*, 1387-1392.
7. Batshaw, M. L.; Monahan, P. S., *Enzyme* **1987**, *38* (1-4), 242-50.
8. Häberle, J.; Boddaert, N.; Burlina, A.; Chakrapani, A.; Dixon, M.; Huemer, M.; Karall, D.; Martinelli, D.; Crespo, P. S.; Santer, R.; Servais, A.; Valayannopoulos, V.; Lindner, M.; Rubio, V.; Dionisi-Vici, C., *Orphanet J Rare Dis* **2012**, *7*, 32.
9. Aşçı, B.; Dinç Zor, Ş.; Aksu Dönmez, Ö., *Int J Anal Chem* **2016**, *2016*, 2879406.
10. Zamani Mazdeh, F.; Sasanfar, S.; Chalipour, A.; Pirhadi, E.; Yahyapour, G.; Mohammadi, A.; Rostami, A.; Amini, M.; Hajimahmoodi, M., *Int J Anal Chem* **2017**, *2017*, 3084359.
11. ANVISA, RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017.
12. ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b.

## 2. Regras para publicação da Revista Química Nova

(Disponível em : <http://quimicanova.sbq.org.br/conteudo.asp?page=2>)

### 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](mailto: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<sup>a</sup>, Maria C. Cavalcante<sup>b</sup> e João D. de Almeida<sup>a,\*</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá - PR, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo - SP, Brasil

\*e-mail: [jalmeida@dq.uem.br](mailto: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<sup>-1</sup> (evitar mg/L); 10 m s<sup>-2</sup> (evitar m/s<sup>2</sup>);

**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 inclusas 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.<sup>3,7</sup> Existe extensa literatura a respeito do sistema utilizado,<sup>9-12</sup> bem como das propriedades dos materiais empregados.<sup>13</sup>

Salicilato de sódio,<sup>1-3</sup>

Nishide *et al.*,<sup>4</sup>

... pela redução do ácido crômico,<sup>4-8,12</sup>

(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. Zaved.; 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 Tokkyo Koho*7973, 771 **1979**.(CA91: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.s bq.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.