

FARMACOPEIA MERCOSUL: SOLVENTES RESIDUAIS

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

**O GRUPO MERCADO COMUM
RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar, no marco do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, o método geral "Farmacopeia MERCOSUL: Solventes Residuais", que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de...

XLIII SGT Nº 11 – Brasília, 10/IV/15.

ANEXO

SOLVENTES RESIDUAIS

1. INTRODUÇÃO

Este capítulo se aplica a ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes e produtos terminados. Toda substância ou produto está sujeito ao controle de solventes residuais que poderão estar presentes.

Geralmente os ensaios para os solventes residuais não são mencionados nas monografias individuais quando os limites a serem aplicados estão em conformidade com os indicados a seguir, pois os solventes empregados podem variar de um fabricante para outro.

O objetivo deste capítulo é informar as quantidades aceitáveis dos solventes residuais em produtos farmacêuticos para a segurança do paciente. O capítulo recomenda o uso de solventes menos tóxicos e descreve níveis considerados toxicologicamente aceitáveis para alguns solventes residuais.

Para propósitos farmacopeicos, os solventes residuais em produtos farmacêuticos se definem como as substâncias químicas orgânicas voláteis que são usados ou produzidos durante a fabricação de ingredientes farmacêuticos ativos ou excipientes, ou na preparação de produtos acabados. Os solventes residuais não são completamente removidos durante o processo de fabricação.

Este capítulo não trata dos solventes que são utilizados como excipientes nem dos solvatos. No entanto, o teor de solventes em tais produtos deve ser avaliado e justificado.

Os produtos farmacêuticos não devem conter quantidades de solventes residuais superiores àqueles que permitam os dados de segurança. Evitar o uso de solventes que ocasionem uma toxicidade inaceitável (Classe 1, Tabela 1) na produção de ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes ou produtos acabados, a menos que seu uso possa ser fortemente justificado mediante uma avaliação de risco-benefício. O uso de solventes associados com toxicidade menos grave (Classe 2, Tabela 2) deve ser limitado, a fim de proteger os pacientes de potenciais efeitos adversos. Em uma situação ideal, devem ser empregados os solventes menos tóxicos (Classe 3, Tabela 3). No Apêndice 1 está apresentada a lista completa de solventes incluídos neste capítulo. Estas tabelas e a lista não são excludentes.

2. ÂMBITO DA APLICAÇÃO

Devem ser analisados os ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes e produtos acabados para detectar a presença de solventes residuais quando se conhece que os processos de purificação ou produção dão como resultado a presença de tais solventes.

É necessário realizar os ensaios para os solventes que são usados ou produzidos na purificação ou fabricação de ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes ou produtos acabados, inclusive quando o ensaio não está indicado na monografia individual.

Embora os fabricantes possam escolher por realizar o ensaio no produto acabado, pode ser empregado um procedimento cumulativo para calcular os níveis de solventes residuais presentes no produto acabado, a partir dos níveis nos

ingredientes utilizados para produzir o produto acabado. Se os cálculos derem como resultado um nível igual ou inferior ao proporcionado neste capítulo geral, não é necessário considerar a realização do ensaio de solventes residuais no produto acabado.

No entanto, se o nível calculado estiver acima do nível recomendado, o produto acabado deve ser analisado para determinar se o processo de formulação reduziu o nível do solvente correspondente até a quantidade aceitável. Também se deve analisar um produto terminado se algum solvente é empregado durante sua fabricação.

3. PRINCÍPIOS GERAIS

3.1 CLASSIFICAÇÃO DE SOLVENTES RESIDUAIS POR AVALIAÇÃO DE RISCO

A expressão exposição diária permitida (EDP) é definida como a ingestão máxima admissível de solventes residuais provenientes de produtos farmacêuticos.

Os solventes residuais que são avaliados neste capítulo estão listados no Apêndice 1 segundo sua estrutura e nome comum. Os mesmos foram avaliados de acordo com o risco que representam para a saúde humana e colocados em uma das três classes abaixo:

| Classe de solvente residual | Avaliação |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classe 1 | Solventes que devem ser evitados: <ul style="list-style-type: none">• Substâncias conhecidas como carcinogênicas para os seres humanos.• Substâncias seriamente suspeitas de serem carcinogênicas para os seres humanos.• Substâncias que representam riscos ambientais |
| Classe 2 | Solventes que devem ser limitados: <ul style="list-style-type: none">• Substâncias carcinogênicas não genotóxicas em animais, ou possíveis agentes causadores de outras toxicidades irreversíveis, tais como neurotoxicidade ou teratogenicidade.• Solventes suspeitos de causar outros efeitos tóxicos significativos, mas reversíveis. |
| Classe 3 | Solventes com baixo potencial tóxico: <ul style="list-style-type: none">• Solventes de baixo potencial tóxico para os seres humanos; Não é necessário um limite de exposição com base no risco para a saúde. Estes solventes têm um EDP de 50 mg ou mais por dia. |

3.2 OPÇÕES PARA DESCREVER OS LIMITES DE SOLVENTES RESIDUAIS DE CLASSE 2

Existem duas opções para estabelecer os limites de solventes residuais de Classe 2.

Opção 1

São usados os limites de concentração em ppm indicados na *Tabela 2*. Estes foram calculados usando a equação abaixo, assumindo um peso de produto de 10 g administrado diariamente.

$$\text{Concentração (ppm)} = (1000 \mu\text{g/mg} \times \text{EDP})/\text{dose}$$

Neste caso, a EDP é expressa em mg por dia e a dose é expressa em g por dia. Estes limites são considerados aceitáveis para todos os ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes e produtos acabados. Portanto, esta opção pode ser aplicada se a dose diária não é conhecida ou não tiver sido definida. Se todos os ingredientes farmacêuticos ativos e excipientes em uma formulação cumprem com os limites fornecidos na Opção 1, estes componentes podem ser usados em qualquer proporção. Não é necessário realizar cálculos adicionais sempre que a dose diária não exceda 10 g. Os produtos que são administrados em doses superiores a 10 g por dia estão previstos na *Opção 2*

Opção 2

Não é exigido que cada componente do produto acabado cumpra com os limites estabelecidos na *Opção 1*. Pode ser empregada a EDP, expressada em mg por dia, conforme indicado na *Tabela 2*, com a dose diária máxima conhecida e a equação mencionada acima, para determinar a concentração de solvente residual permitido em um produto acabado.

Tais limites são considerados aceitáveis, se se provar que o solvente residual foi reduzido ao mínimo possível. Os limites devem ser realistas quanto à precisão analítica, à capacidade de fabricação e à variação razoável no processo de fabricação. Os limites também devem atender às normas de fabricação atuais.

A *Opção 2* pode ser aplicada, somando a quantidade de solventes residuais presentes em cada um dos componentes do produto acabado. A soma da quantidade de solvente por dia deve ser menor do que o indicado pela EPD.

Abaixo, é apresentado um exemplo da aplicação da *Opção 1* e *Opção 2* para a concentração de acetonitrila em um produto acabado. A exposição diária permitida para acetonitrila é 4,1 mg por dia; portanto, o limite da *Opção 1* é de 410 ppm. O peso diário máximo administrado de um produto acabado é 5,0 g, o qual contém dois excipientes. A composição do produto acabado e a quantidade máxima calculada de acetonitrila residual são mostradas na tabela a seguir.

| Componente | Quantidade na Formulação (g) | Conteúdo de Acetonitrila (ppm) | Exposição Diária (mg) |
|-----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| IFA | 0,3 | 800 | 0,24 |
| Excipiente 1 | 0,9 | 400 | 0,36 |
| Excipiente 2 | 3,8 | 800 | 3,04 |
| Produto acabado | 5,0 | 728 | 3,64 |

O excipiente 1 cumpre com o limite da *Opção 1*, mas o IFA, o excipiente 2 e o produto acabado não cumprem com o limite da *Opção 1*. No entanto, o produto acabado cumpre com o limite da *Opção 2* de 4,1 mg por dia e, portanto, está em conformidade com os critérios de aceitação do presente capítulo.

Abaixo, é apresentado outro exemplo usando acetonitrila como solvente residual. O peso diário máximo administrado de um produto acabado é 5,0 g, o qual contém dois excipientes. A composição do produto acabado e a quantidade máxima calculada de acetonitrila residual são mostradas na tabela a seguir.

| Componente | Quantidade na Formulação (g) | Conteúdo de Acetonitrila (ppm) | Exposição Diária (mg) |
|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| Fármaco | 0,3 | 800 | 0,24 |
| Excipiente 1 | 0,9 | 2000 | 1,80 |
| Excipiente 2 | 3,8 | 800 | 3,04 |
| Produto farmacêutico | 5,0 | 1016 | 5,08 |

Neste exemplo, o produto acabado não cumpre com o limite da *Opção 1* e nem da *Opção 2*, segundo esta soma. O fabricante deve analisar o produto acabado para determinar se o processo de formulação reduziu o nível de acetonitrila.

Se, durante a formulação, o nível de acetonitrila não foi reduzido aos limites permitidos, o produto não cumpre os limites de solventes conforme descrito neste capítulo e o fabricante do produto farmacêutico deve tomar outras medidas para reduzir a quantidade de acetonitrila no produto farmacêutico.

3.3 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Normalmente, os solventes residuais são determinados usando técnicas cromatográficas, tais como cromatografia a gás. Os métodos oficiais para analisar o conteúdo de solventes residuais são descritos no item *Identificação, Controle e Quantificação de Solventes Residuais* deste Capítulo.

Se estiverem presentes solventes de Classe 3, pode ser usado um método inespecífico como, por exemplo, perda por secagem.

3.4 INFORME DOS NÍVEIS DE SOLVENTES RESIDUAIS

Os fabricantes de produto acabado precisam de determinadas informações sobre o conteúdo de solventes residuais em IFAs ou excipientes para cumprir com os critérios deste capítulo geral. As seguintes declarações são fornecidas como exemplos aceitáveis da informação que poderia fornecer um fabricante de IFAs ou excipientes para um fabricante de produtos acabados. O fabricante poderá escolher, uma das opções abaixo, conforme o caso:

- É provável que estejam presentes apenas solventes da Classe 3. A perda por secagem é inferior a 0,5%.
- É provável que estejam presentes apenas solventes X, Y, ... da Classe 2. Todos se encontram abaixo do limite da *Opção 1*. (Aqui o fabricante mencionaria os solventes da Classe 2, representados por X, Y, ...)

- É provável que estejam presentes apenas solventes X, Y, ... da Classe 2 e solventes da Classe 3. Os solventes residuais da Classe 2 encontram-se abaixo do limite da *Opção 1* e os solventes residuais da Classe 3 encontram-se abaixo de 0,5%.

A frase “é provável que estejam presentes”, como usados nos exemplos acima, faz referência ao solvente utilizado ou produzido na etapa final de fabricação e aos solventes utilizados ou produzidos nas etapas iniciais de fabricação e que não são removidos uniformemente por um processo validado.

Se é provável que estejam presentes os solventes da Classe 1, estes deveriam ser identificados e quantificados. Se os solventes da Classe 2 ou 3 estão presentes em quantidade que exceda os limites da *Opção 1* ou 0,5%, respectivamente, estes devem ser identificados e quantificados.

4. LIMITES DE SOLVENTES RESIDUAIS

4.1 Classe 1 (solventes que devem ser evitados)

Os solventes residuais da Classe 1 (*Tabela 1*) não devem ser empregados na fabricação de IFAs, excipientes ou produtos acabados, devido à toxicidade inaceitável ou seus efeitos ambientais nocivos. No entanto, se é inevitável a sua utilização na fabricação de um medicamento com uma vantagem terapêutica significativa, seus níveis devem ser restritos, conforme mostrado na *Tabela 1*, a menos que se indique de modo diferente na monografia individual. O solvente 1,1,1-tricloroetano foi incluído na *Tabela 1*, devido ao fato de que ele representa um risco ambiental. O limite indicado de 1500 ppm está baseado na revisão dos dados de segurança.

Quando utilizados ou produzidos solventes residuais da Classe 1 na fabricação ou na purificação de IFAs, excipientes ou produtos acabados e eles não foram removidos durante o processo, estes devem ser identificados e quantificados. Os procedimentos descritos no item *Identificação, Controle e Quantificação de Solventes Residuais* deste Capítulo devem ser aplicados sempre que possível. Se isso não for possível, deve ser utilizado um procedimento validado.

Tabela 1. Solventes Residuais da Classe 1
(Solventes que devem ser evitados)

| Solvente | Límite de Concentração (ppm) | Motivo |
|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|
| Benzeno | 2 | Carcinogênico |
| Tetracloroeto de carbono | 4 | Tóxico e apresenta riscos ao meio ambiente |
| 1,2-Dicloroetano | 5 | Tóxico |
| 1,1-Dicloroetano | 8 | Tóxico |
| 1,1,1-Tricloroetano | 1500 | Apresenta riscos ao meio ambiente |

4.2 Classe 2 (solventes que devem ser limitados)

Os solventes residuais da Classe 2 (Tabela 2) devem ser limitados nos IFAs, excipientes e produtos acabados devido a sua toxicidade inerente. A EDP é fornecida com uma aproximação de 0,1 mg por dia e as concentrações com uma aproximação de 10 ppm. Os valores indicados não refletem a precisão analítica necessária do processo de determinação. A precisão deve ser determinada como parte da validação do procedimento.

Se os solventes residuais da Classe 2 estão presentes em quantidade superior aos limites da *Opção 1*, estes devem ser identificados e quantificados. Os procedimentos descritos no item *Identificação, Controle e Quantificação de Solventes Residuais* deste capítulo devem ser aplicados sempre que possível. Se isso não for possível, deve ser utilizado um procedimento validado. [Nota - Os seguintes solventes residuais da Classe 2 não são detectados facilmente mediante as condições de injeção de fase gasosa descritas no item *Identificação, Controle e Quantificação de Solventes Residuais* deste capítulo: formamida, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, etilenoglicol, N-metilpirrolidona e sulfolano. É necessário empregar outros procedimentos apropriados validados para a quantificação destes solventes residuais.

Tabela 2. Solventes Residuais da Classe 2

| Solvente | EDP (mg/dia) | Limite de concentração (ppm) |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| Acetonitrila | 4,1 | 410 |
| Ciclohexano | 38,8 | 3880 |
| Clorobenzeno | 3,6 | 360 |
| Clorofórmio | 0,6 | 60 |
| Cloreto de metileno | 6,0 | 600 |
| Cumeno | 0,7 | 70 |
| 1,2-Dicloroetano | 18,7 | 1870 |
| N,N-Dimetilacetamida | 10,9 | 1090 |
| N,N-Dimetilformamida | 8,8 | 880 |
| 1,2-Dimetoxietano | 1,0 | 100 |
| 1,4-Dioxano | 3,8 | 380 |
| Etilenoglicol | 6,2 | 620 |
| 2-Etoxietanol | 1,6 | 160 |
| Formamida | 2,2 | 220 |
| Hexano | 2,9 | 290 |
| Metanol | 30,0 | 3000 |
| Metilbutilcetona | 0,5 | 50 |
| Metilciclohexano | 11,8 | 1180 |
| N-Metilpirrolidona | 5,3 | 530 |
| 2-Metoxietanol | 0,5 | 50 |
| Nitrometano | 0,5 | 50 |
| Piridina | 2,0 | 200 |
| Sulfolano | 1,6 | 160 |
| Tetrahydrofurano | 7,2 | 720 |
| Tetralina | 1,0 | 100 |

| | | |
|-----------------|------|------|
| Tolueno | 8,9 | 890 |
| Tricloroetileno | 0,8 | 80 |
| Xileno* | 21,7 | 2170 |

* Geralmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno com 17% de etilbenzeno.

4.3 Classe 3 (solventes com baixo potencial tóxico)

Considera-se que os solventes residuais da (Classe 3, *Tabela 3*) são menos tóxicos e representam um menor risco para a saúde humana quando comparados com os solventes residuais da Classe 1 e Classe 2. A Classe 3 não inclui solventes que representam um risco para a saúde humana aos níveis normalmente aceitos em produtos farmacêuticos. No entanto, não existem estudos de carcinogenicidade ou toxicidade a longo prazo para muitos dos solventes residuais da Classe 3. Os dados disponíveis indicam que eles são menos tóxicos em estudos de toxicidade aguda ou de curto prazo e negativa em estudos de genotoxicidade.

É considerado que as quantidade de solventes residuais de 50 mg por dia ou menos (correspondente a 5000 ppm ou 0,5% na *Opção 1*) seriam aceitáveis sem necessidade de justificar. Quantidades superiores pode também ser aceitáveis, sempre que autorizado pela autoridade reguladora competente, tendo em conta entre outras coisas, a capacidade do processo e as boas práticas de fabricação.

Se o limite do solvente da Classe 3 em uma monografia individual é superior a 50 mg por dia, esse solvente residual deve ser identificado e quantificado. Os procedimentos descritos na seção *Identificação, Controle e Quantificação de Solventes Residuais* deste capítulo geral, com as devidas modificações das soluções de referência, devem ser aplicados sempre que possível. Se isso não for possível, deve ser empregado outro procedimento validado.

Tabela 3. Solventes Residuais da Classe 3.

(Limitados pelas boas práticas de fabricação ou outros requisitos baseados na qualidade em IFAs, excipientes e produtos acabados)

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| Acetato de butila | Etanol |
| Acetato de etila | Éter terc-butilmetílico |
| Acetato de isobutila | Éter etílico |
| Acetato de isopropila | Formiato de etila |
| Acetato de metila | Heptano |
| Acetato de propila | 3-Metil-1-butanol |
| Acetona | Metiletilcetona |
| Ácido acético | Metilisobutilcetona |
| Ácido fórmico | 2-Metil-1-propanol |
| Anisol | Pentano |
| 1-Butanol | 1-Pentanol |
| 2-Butanol | 1-Propanol |
| Dimetil sulfóxido | 2-Propanol |

4.4 Outros Solventes Residuais

Os solventes residuais listados na *Tabela 4* podem também ser de interesse para os fabricantes de IFAs, excipientes ou produtos acabados. No entanto, não foram encontrados ainda dados toxicológicos adequados para fundamentar a EDP.

Tabela 4. Outros Solventes Residuais.

(Para os quais não se tem encontrado dados toxicológicos adequados)

| | |
|------------------------|------------------------|
| Ácido tricloroacético | Éter isopropílico |
| Ácido trifluoroacético | Éter de petróleo |
| 1,1-Dietoxipropano | Isocetano |
| 1,1-Dimetoximetano | Metil isopropil cetona |
| 2,2-Dimetoxipropano | Metiltetrahidrofurano |

5. IDENTIFICAÇÃO, CONTROLE E QUANTIFICAÇÃO DE SOLVENTES RESIDUAIS

Sempre que possível, a substância em análise necessita ser dissolvida para liberar o solvente residual. Em alguns casos, pode ser aceitável que alguns dos componentes da formulação não se dissolvam completamente. Nesses casos, pode ser necessário primeiramente reduzir o produto farmacêutico a pó fino, de modo a liberar qualquer solvente residual que possa estar presente. Esta operação deve ser executada o mais rápido possível para evitar a perda de solventes voláteis durante o procedimento.

[NOTA- Estes procedimentos devem ser realizados com água livre de substâncias orgânicas para evitar a presença de picos que possam interferir significativamente no cromatograma]

5.1 Solventes Residuais de Classe 1 e Classe 2

Os seguintes procedimentos são úteis para identificar e quantificar os solventes residuais quando não se tem a informação sobre quais podem estar presentes no material quando a informação sobre os mesmos, não está disponível no material a ser analisado. Quando a informação sobre a presença de solventes residuais específicos está disponível, só é necessário efetuar o *Procedimento C* para quantificar os solventes residuais presentes. A *Figura 1* apresenta um diagrama de fluxo para a aplicação dos testes limites de solventes residuais.

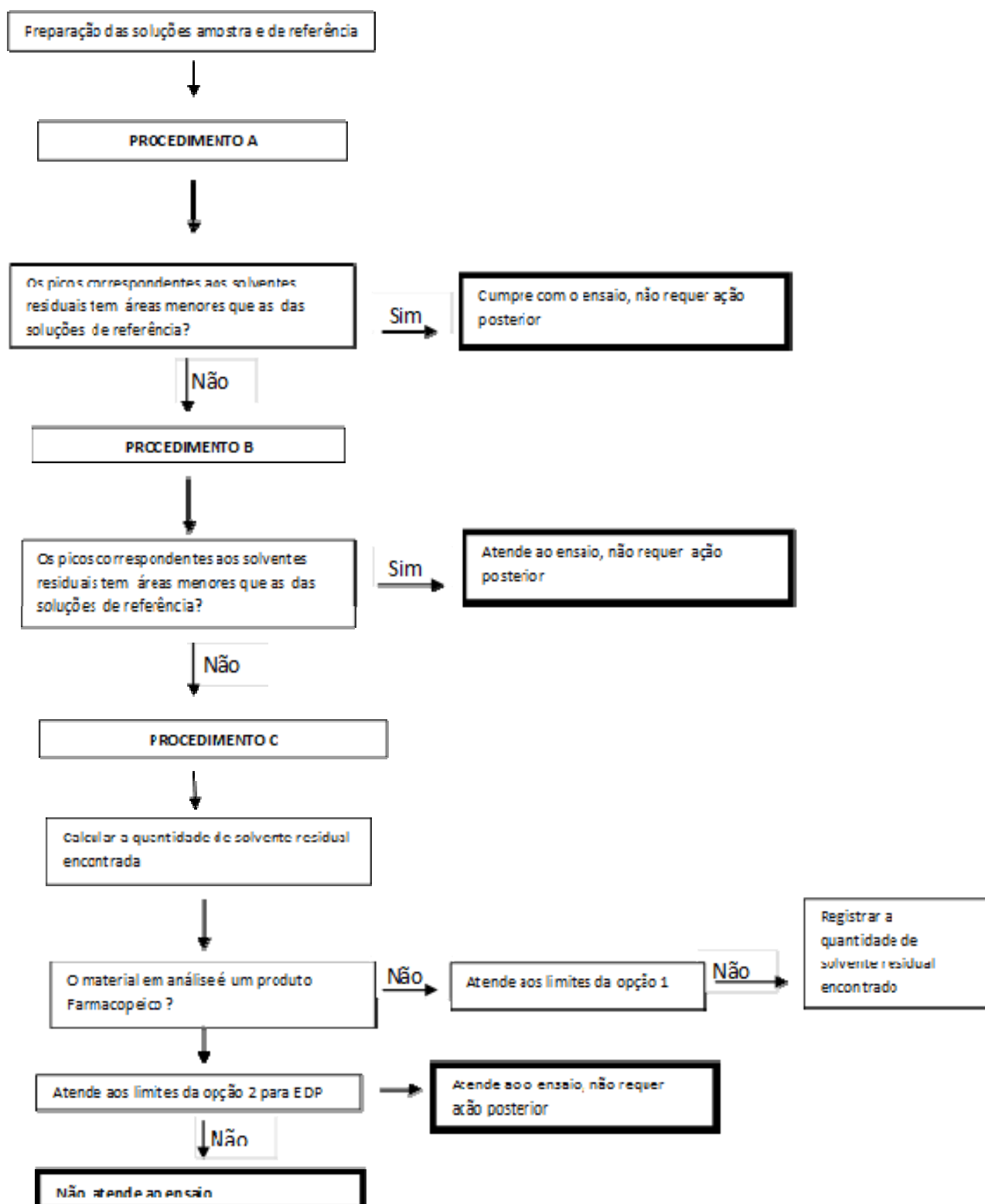


Fig. 1. Diagrama referente à identificação de solventes residuais e a aplicação de testes limites.

5.1.1 MATERIAIS SOLÚVEIS EM ÁGUA
Procedimento A-

Solução Mãe de Referência da Classe 1 - [Nota – Ao transferir as soluções, colocar a ponta da pipeta logo abaixo da superfície do líquido e misturar.] Transferir 1,0 mL da mistura de solventes Residuais de referência da Classe 1 para um balão volumétrico de 100 mL, ao qual anteriormente foram adicionados aproximadamente 9 mL de dimetilsulfóxido, diluir com água até o volume e misturar. Transferir 1,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL, ao qual anteriormente foram adicionados cerca de 50 mL de água e diluir com água até o volume e misturar. Transferir 10,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL, ao qual anteriormente foram adicionados cerca de 50 mL de água e diluir com água até o volume e misturar.

Solução de Referência da Classe 1 – Transferir 1,0 ml da *Solução Mãe de referência da Classe 1*, para frasco de amostragem adequado de fase gasosa que contenha 5,0 mL de água (colocar a ponta da pipeta logo abaixo da superfície do líquido para dispensar), tampar e misturar.

Solução Mãe de referência da Classe 2 – Transferir 1,0 ml da mistura A - *Solventes Residuais* de referência da Classe 2 para um balão volumétrico de 100 mL, diluir com água até o volume e misturar. Esta é a *Solução Mãe de referência A da Classe 2*. Transferir 1,0 mL da mistura B – *Solventes Residuais de Referência da Classe 2*, para um balão volumétrico de 100 mL, diluir com água até o volume e misturar. Esta é a *Solução Mãe de referência B da Classe 2*.

Solução de referência Mistura A da Classe 2 – Transferir 1,0 mL da *Solução Mãe de referência A da Classe 2*, para frasco de amostragem adequado de fase gasosa que contenha 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução de referência Mistura B da Classe 2 - Transferir 5,0 mL da da *Solução Mãe de referência B da Classe 2* para um frasco de amostragem adequado de fase gasosa, adicionar 1,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução Mãe Amostra- Transferir aproximadamente 250 mg do material em análise, pesados com exatidão, para um balão volumétrico de 25 mL, dissolver e diluir com água para volume e misturar.

Solução Amostra- Transferir 5,0 mL da *Solução Mãe Amostra* para um frasco de amostragem adequado de fase gasosa, adicionar 1,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução de adequabilidade do sistema Classe 1 – Transferir 1,0 mL da *solução Mãe de referência da Classe 1*, para um frasco de amostragem adequado de fase gasosa, adicione 5,0 mL da *solução mãe amostra*, tampar e misturar.

Sistema cromatográfico - Equipar um cromatógrafo a gás com um detector de ionização de chama e uma coluna de sílica fundida 0,32 mm × 30 m, revestida com uma camada de fase de 6% cianopropil fenil - 94% dimetilpolissiloxano de 1,8 µm ou coluna de macrocapilar de 0,53 mm × 30 m revestido com uma camada de fase 6% cianopropil fenil - 94% dimetilpolissiloxano 3,0 µm. O gás transportador é nitrogênio ou hélio a uma velocidade linear de aproximadamente 35 cm/s e uma relação de partição na proporção de 1:5 [NOTA– A relação de partição pode ser modificada

para otimizar a sensibilidade]. Manter a temperatura da coluna a 40 °C durante 20 minutos, em seguida, elevar a temperatura na razão de 10° C por minuto até 240 °C e manter a 240 °C por 20 minutos. Manter as temperaturas do injetor e detector a 140 °C e 250 °C, respectivamente. Injetar no cromatógrafo a *solução de referência da Classe 1*, a *Solução de Adequabilidade do Sistema Classe 1*, e a *Solução de referência Mistura A da Classe 2* e registrar o cromatograma, conforme indicado no *procedimento*. A relação sinal / ruído do 1,1,1-tricloroetano na *Solução de Referência da Classe 1* não é menor que 5; a relação sinal / ruído de cada pico na *solução de adequabilidade do sistema da Classe 1* não é menor que 3; e a resolução, *R*, entre acetonitrila e o cloreto de metileno na *Solução de Referência Misturar A da Classe 2* não é menor que 1,0.

Procedimento – [NOTA–É recomendado aumentar a temperatura da linha de transferência entre as corridas para eliminar qualquer condensação potencial dos solventes.] Injetar separadamente no cromatógrafo (seguindo os parâmetros operacionais para o injetor de fase gasosa, conforme descrito na *tabela 5*) volumes iguais da fase gasosa (1 mL) da *solução de referência da Classe 1*, *Solução de referência Mistura A da Classe 2*, *solução de referencia mistura B da Classe 2* e *Solução Amostra*, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos principais. Se a resposta de qualquer pico diferente do pico de 1,1,1-tricloroetano na *Solução Amostra* for maior ou igual ao pico correspondente com o da *Solução de Referência da Classe 1* ou com qualquer pico das *Soluções de Referência da Mistura da Classe 2*, ou se a resposta do pico de 1,1,1-tricloroetano for maior ou igual a 150 vezes a resposta do pico correspondente do 1,1,1-tricloroetano da *Solução de Referência da Classe 1*, seguir conforme o *Procedimento B* para verificar a identidade do pico; se não for detectado nenhum pico, dentro dos critérios acima especificados, a amostra cumpre com os requisitos deste ensaio.

Tabela 5. Parâmetros Operacionais para o Injetor de Fase Gasosa

| | Parâmetros Operacionais para o Injetor de Fase Gasosa. | | |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|-------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Temperatura de equilíbrio (°) | 80 | 105 | 80 |
| Tempo de equilíbrio (min) | 60 | 45 | 45 |
| Temperatura da linha de transferencia (°) (se corresponde) | 85 | 110 | 105 |
| Temperatura de seringa (°) (se corresponde) | 80-90 | 105-115 | 80-90 |
| Tiempo de pressurização (s) (se corresponde) | ≥60 | ≥60 | ≥60 |
| Volume de injeção (mL)* | 1 | 1 | 1 |
| Gás transportador: nitrogênio ou hélio a uma pressão adequada | | | |

* Ou seguir as recomendações do fabricante do instrumento, sempre e quando se cumpram os critérios do método. Permite-se injetar uma quantidade menor da especificada, sempre e quando se busca sensibilidade adequada.

Procedimento B-

Solução Mãe de referência da Classe 1, Solução de referência da Classe 1, Solução Mãe de Referência da Classe 2, solução de referência Mistura A da Classe 2, Solução Mãe da Amostra Solução de referência Mistura B da Classe 2, Solução Mãe da Amostra, Solução Amostra e Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1 – Preparar conforme indicado no *procedimento A*.

Sistema cromatográfico -Equipar um cromatógrafo a gás com detector de ionização de chama e uma coluna de sílica fundida 0,32 mm × 30 m, revestida com uma camada de polietilenoglicol (peso molecular aprox 15.000) de 0,25 µm ou uma coluna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m revestida com uma camada de fase de Polietilenoglicol (peso molecular aprox. 15.000) de 0,25 µm. O gás transportador é nitrogênio ou hélio com uma velocidade linear de aproximadamente 35 cm/s e uma relação de partição na proporção de 1:5 [nota– a relação de partição pode ser modificada para otimizar a sensibilidade]. Manter a temperatura da coluna a 50 °C por 20 minutos e, em seguida, aumentar a uma taxa de 6 °C por minuto até 165 °C e manter a 165 °C por 20 minutos. Manter as temperaturas do injetor e detector a 140 °C e 250 °C, respectivamente. Injetar no cromatógrafo a *Solução de referência da Classe 1*, a *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1*, e registrar o cromatograma, conforme indicado no *procedimento*. A relação sinal / ruído do benzeno na *Solução de referência da Classe 1* não é inferior a 5; a relação sinal / ruído de cada pico na *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1* não é menor que 3; e a resolução, *R*, entre acetonitrila e o *cis*-dicloroetano na *Solução de referência Mistura A da Classe 2* não é menor que 1,0.

Procedimento – [Nota–É recomendado aumentar a temperatura da linha de transferência entre corridas para eliminar qualquer condensação potencial dos solventes]. Injectar separadamente no cromatógrafo (seguindo os parâmetros operacionais para o injetor de fase gasosa, conforme descrito na *tabela 5*) volumes iguais de fase gasosa (1,0 mL) de *Solução de referência da Classe 1*, *Solução de referência Mistura A da Classe 2*, *Solução de referência Mistura B da Classe 2* e *Solução Amostra*, registrar os cromatogramas e medir as respostas de picos principais. Se as respostas dos picos na *Solução Amostra*, identificado no *procedimento A*, forem iguais ou maiores que os picos correspondentes na *Solução de referência da Classe 1* ou em qualquer das duas soluções de *referência da Classe 2*, seguir conforme o *Procedimento C* para quantificar os picos; se não for detectado nenhum pico, dentro dos critérios acima especificados, a amostra cumpre com os requisitos deste ensaio.

Procedimento C-

Solução Mãe de referência da Classe 1, Solução de referência da Classe 1, Solução Mãe de referência da Classe 2, Solução de referência Mistura A da Classe 2, Solução Mãe da Amostra, e Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1 – Preparar conforme indicado no *procedimento A*.

Solução Mãe de referência — [NOTA—Preparar em separado uma *Solução Mãe de referência* para cada pico identificado e confirmado conforme os *Procedimentos A e B*. Para os solventes da Classe 1 diferentes do 1,1,1-tricloroetano, preparar a primeira diluição conforme descrito para a primeira diluição da *Solução Mãe de referência da Classe 1*, *Procedimento A*]. Transferir um volume, medido com

exatidão, de cada Solução Padrão de Referência individual correspondente a cada pico de solvente residual identificado e confirmado após a realização dos *Procedimentos A e B* para um frasco adequado e diluir quantitativamente com água, e se necessário faça diluições sucessivas, para obter uma solução com uma concentração final de 1/20 do valor indicado na *Tabela 1* ou *2* (em *Limite de Concentração*).

Solução de referência – Transferir 1,0 mL desta solução para um tubo de amostragem adequado de fase gasosa, adicionar 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução Amostra de com uma Quantidade Conhecida Adicionada—[NOTA—Preparar em separado uma *Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada* para cada pico identificado e verificado conforme *Procedimentos A e B*]. Transferir 5,0 mL de *Solução Mãe da Amostra* para um vial apropriado, adicionar 1,0 mL de *Solução Mãe de Referência*, tampar e misturar.

Sistema Cromatográfico—[NOTA—Se for confirmado que os resultados das análises cromatográficas do *Procedimento A* forem inferiores aos observado no *Procedimento B*, o *Sistema Cromatográfico* do *Procedimento B*, poderá ser substituído]. Equipar o cromatógrafo a gás com um detector de ionização de chama e uma coluna de sílica fundida de 0,32 mm × 30 m recoberta com uma camada de fase de 6% cianopropil fenil- 94% dimetilpolisiloxano de 1,8 µm ou uma coluna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recoberta com uma camada de fase de 6% cianopropil fenil- 94% dimetilpolisiloxano de 3,0 µm. O gás transportador é o nitrogênio ou o hélio com uma velocidade linear de aproximadamente 35 cm/s e uma relação de partição de 1:5 [NOTA—A relação de partição pode ser modificada para otimizar a sensibilidade]. Manter a temperatura da coluna a 40 °C durante 20 minutos, em seguida elevar a uma velocidade de 10 °C por minuto até a 240 °C e mante-la a 240 °C durante 20 minutos. Manter las temperatura do injetor e do detector a 140 °C e 250 °C, respectivamente. Injetar no cromatógrafo a *Solução referência da Classe 1*, a *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1* e a *Solução referência da Mistura A da Classe 2*, e registrar o cromatograma o conforme o *Procedimento*. A relação sinal-ruído do 1,1,1-tricloroetano na *Solução referência da Classe 1* não é menor que 5; a relação sinal-ruído de cada pico na *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1* não é menor que 3; e a resolução, *R*, entre acetonitrila e cloreto de metileno na *Solução referência da Mistura A da Classe 2* não é menor que 1,0.

Procedimento—[NOTA—Recomenda-se elevar a temperatura da linha de transferência entre as corridas, para eliminar qualquer condensação potencial dos solventes]. Injetar em separado no cromatógrafo (seguindo os parâmetros operacionais para o injetor da fase gasosa descrito na *Tabela 5*) volumes iguais da fase gasosa (1,0 mL) da *Solução de referência*, *Solução Amostra* e *Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada*, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos principais. Calcular a quantidade, em ppm, para cada solvente residual encontrado no material em análise, através da fórmula:

$$5 (C / W) [rU / (rST - rU)]$$

Onde C é a concentração, em μg por mL, do Padrão de Referência correspondente a *Solução Mãe de referência*; W é peso, em g, do material em análise pesado para preparar a *Solução Mãe da Amostra*; e rU e rST são as respostas dos picos de cada solvente residual obtidos a partir da *Solução Amostra* e a *Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada*, respectivamente.

5.1.2 MATERIAIS INSOLÚVEIS EM ÁGUA

Procedimento A-

[NOTA-Pode ser usado dimetil sulfoxido como solvente alternativo em substituição à dimetilformamida].

Solução Mãe de referência da Classe 1-Transferir 1,0 mL de Mistura de referência de Solventes Residuais da Classe 1, para um balão volumétrico de 100 mL, ao qual previamente tenha sido adicionado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir com o mesmo solvente, completar o volume e homogeneizar. Transferir 1,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL, ao qual tenha sido previamente adicionado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir com o mesmo solvente, completar o volume e misturar (reservar uma porção desta solução para a *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1*). Transferir 1,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com dimetilformamida e misturar.

Solução de referência da Classe 1—Transferir 1,0 mL de *Solução Mãe de referência da Classe 1* para um vial de amostragem adequado de fase gasosa, adicione 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Soluções Mãe de referência da Classe 2—Transferir 1,0 mL da Mistura A-Solventes Residuais da Classe 2 de referência para um balão volumétrico de 100 mL, ao qual previamente tenha sido adicionado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir com o mesmo solvente a volume e homogeneizar. Esta é a *Solução Mãe A de referência da Classe 2*. Transferir 0,5 mL da Mistura B-Solventes Residuais da Classe 2 de referência para um balão volumétrico de 10 mL, diluir com dimetilformamida a volume e homogeneizar. Esta é a *Solução Mãe B de referência da Classe 2*.

Solução de referência da Mistura A da Classe 2—Transferir 1,0 mL da *Solução Mãe A de referência da Classe 2* para um vial de amostragem adequado de fase gasosa, adicione 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução de referência da Mistura B da Classe 2—Transferir 1,0 mL da *Solução Mãe B de referência da Classe 2* para um vial de amostragem adequado de fase gasosa, adicione 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução Mãe da Amostra—Transferir aproximadamente 500 mg do material em análise, pesado com exatidão, para um balão volumétrico de 10 mL, dissolver e diluir com dimetilformamida a volume, e misturar.

Solução Amostra—Transferir 1,0 mL de *Solução Mãe da Amostra* para um vial de amostragem adequado de fase gasosa, adicione 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1—Homogeneizar 5 mL da *Solução Mãe da Amostra* com 0,5 mL da diluição intermediária reservada da *Solução Mãe de referência da Classe 1*.

Transferir 1,0 mL desta *Solução* para um vial de amostragem adequado de fase gasosa, que contenha 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Sistema Cromatográfico- Equipar o cromatógrafo a gás com um detector de ionização de chama e uma coluna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recoberta com uma camada de fase 6% cianopropil fenil- 94% dimetilpolisiloxano de 3,0 µm. O gás transportador é o hélio com uma velocidade linear com aproximadamente 35 cm/s e uma relação de partição de 1:3 [NOTA—A relação de partição pode ser modificada para otimizar a sensibilidade]. Manter a temperatura da coluna a 40 °C durante 20 minutos, em seguida aumentar a velocidade em 10 °C por minuto até 240 °C e mantê-la a 240 °C durante 20 minutos. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 140 °C e 250 °C, respectivamente. Injetar no cromatógrafo a *Solução de referência da Classe 1*, a *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1* e a *Solução de referência Mistura A da Classe 2*, registrar o cromatograma conforme descrito no *Procedimento*. A relação sinal-ruído do 1,1,1-tricloroetano na *Solução de referência da Classe 1* não é menor que 5; a relação sinal-ruído de cada pico na *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1* não é menor que 3; e a resolução, *R*, entre acetonitrila e cloreto de metileno na *Solução de referência da Mistura A da Classe 2* não é menor que 1,0.

Procedimento—[NOTA—recomenda-se elevar a temperatura da linha de transferência entre as corridas para eliminar qualquer condensação potencial dos solventes] Injetar em separado no cromatógrafo (usar os parâmetros operacionais para o injetor de fase gasosa descritos na coluna 3 da *Tabela 5* com uma pressão do vial de 10 psi) volumes iguais da fase gasosa (1,0 mL) da *Solução de referência da Classe 1*, *Solução de referência Mistura A da Classe 2*, *Solução de referência da Mistura B da Classe 2* e *Solução Amostra*, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos principais. Se a resposta de qualquer pico diferente do pico do 1,1,1-tricloroetano, na *Solução Amostra* é maior ou igual ao pico correspondente ao da *Solução de referência da Classe 1* ou em qualquer das *Soluções de referência da Mistura da Classe 2*, ou se a resposta do pico do 1,1,1-tricloroetano é maior ou igual a 150 vezes a resposta do pico correspondente a 1,1,1-tricloroetano na *Solução de referência da Classe 1*, prosseguir conforme o *Procedimento B* para verificar a identidade do pico; se não for detectado nenhum pico, dentro dos limites acima especificados, a amostra cumpre com os requisitos deste ensaio.

Procedimento B-

Solução Mãe de referência da Classe 1, *Solução referência da Classe 1*, *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1*, *Soluções Mãe de referência da Classe 2*, *Solução de referência Mistura A da Classe 2*, *Solução de referência Mistura B da Classe 2*, *Solução Mãe de Amostra* e *Solução Amostra* —Preparar conforme descrito no *Procedimento A*.

Sistema Cromatográfico- Proceder conforme descrito no *Procedimento B* para *Materiais Solúveis em Água* com uma relação de partição de 1:3 [NOTA—A relação de partição pode ser modificada para otimizar a sensibilidade].

Procedimento—[NOTA—Recomenda-se elevar a temperatura da linha de transferência entre as corridas para eliminar qualquer condensação potencial dos solventes]. Injetar em separado no cromatógrafo (usar os parâmetros operacionais para o injetor de fase gasosa descritos na coluna 3 da *Tabela 5* com uma pressão do vial de 10 psi) volumes iguais da fase gasosa (aproximadamente 1,0 mL) da *Solução de referência da Classe 1*, *Solução de referência da Mistura A da Classe 2*, *Solução de referência da Mistura B da Classe 2* e *Solução Amostra*, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos principais.

Se a resposta dos picos identificados na *Solução Amostra no Procedimento A* são maiores ou iguais aqueles dos picos correspondentes aos da *Solução de referência da Classe 1* ou em qualquer das *Soluções de referência da Mistura da Classe 2*, *prosseguir conforme descrito no Procedimento C* para quantificar os picos; se não for detectado nenhum pico, dentro dos limites acima especificados, a amostra cumpre com os requisitos deste ensaio.

Procedimento C-

Solução Mãe de referência da Classe 1, *Solução de referência da Classe 1*, *Solução de Adequabilidade do Sistema da Classe 1*, *Solução Mãe A de referência da Classe 2* e *Solução de referência Mistura A da Classe 2*—Proceder conforme descrito no *Procedimento A*.

Solução Mãe de referência — [NOTA—Preparar em separado uma *Solução Mãe de referência* para cada pico identificado e verificado conforme os *Procedimentos A e B*. Para os solventes da Classe 1 diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar a primeira diluição conforme descrito para a primeira diluição da *Solução Mãe de referência da Classe 1 no Procedimento A*.] Transferir um volume, medido com exatidão, de cada Padrão de Referência individual correspondente a cada pico de solvente residual identificado e verificado conforme os *Procedimentos A e B* em um recipiente adequado e diluir quantitativamente com água, e se for necessário realizar diluições sucessivas, para obter uma solução com uma concentração final de 1/20 do valor especificado na *Tabela 1* ou *Tabela 2* (em *Limite de Concentração*).

Solução de referência —Transferir 1,0 mL da *Solução Mãe de referência* para frasco de amostragem adequado de fase gasosa, que contenha 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução Mãe da Amostra—Proceder conforme descrito no *Procedimento A*.

Solução da Amostra —Transferir 1,0 mL da *Solução Mãe da Amostra* para um vial para amostra em fase gasosa adequado, que contenha 5,0 mL de água, tampar e misturar.

Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada— [NOTA—Preparar em separado uma *Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada* para cada pico identificado e verificado mediante os *Procedimentos A e B*]. Transferir 1,0 mL da *Solução Mãe de Amostra* para um tubo de amostragem adequado de fase gasosa, adicione 1 mL de *Solução Mãe de referência* e 4,0 mL de água, tampar e misturar.

Sistema Cromatográfico—Proceder conforme descrito no *Procedimento C para Materiais Solúveis em Água*.

Procedimento—[NOTA—Recomenda-se elevar a temperatura da linha de transferência entre as corridas para eliminar qualquer condensação potencial dos solventes]. Injetar em separado no cromatógrafo (usar os parâmetros operacionais para o injetor de fase gasosa descritos na coluna 3 da *Tabela 5* com uma pressão do vial de 10 psi) e volumes iguais da fase gasosa (aproximadamente 1,0 mL) da *Solução de referência*, *Solução Amostra* e *Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada*, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos principais. Calcular a quantidade, em ppm, de cada solvente residual encontrado na amostra analisada, pela fórmula:

$$10(C/W)[rU/(rST - rU)]$$

Onde *C* é a concentração, em µg por mL, do Padrão de Referência correspondente a *Solução Mãe de referência*; *W* é peso, em g, da amostra em análise tomada para preparar a *Solução Mãe da Amostra*; e *rU* e *rST* são as respostas dos picos de cada solvente residual obtidos a partir da *Solução Amostra* e da *Solução Amostra com uma Quantidade Conhecida Adicionada*, respectivamente.

5.2 Solventes Residuais de Classe 3

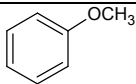


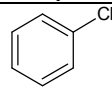
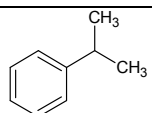
Se estão presentes os solventes da Classe 3, o nível de solventes residuais pode ser determinado conforme o método de *Perda por Dessecação* quando a monografia da substância em análise inclui um procedimento de perda por dessecação que especifique um limite superior de não mais que 0,5% (de acordo com a *Opção 1* neste capítulo geral), ou pode ser realizado pela determinação específica do solvente. Se a monografia da substância em análise não incluir um procedimento de perda por dessecação ou se o limite de solvente da Classe 3 na monografia individual é superior a 50 mg por dia (que corresponde a 5000 ppm ou 0,5% - *Opção 1*), o solvente residual individual da Classe 3 ou os solventes presentes na substância em análise devem ser identificados e quantificados, aplicando-se os procedimentos descritos anteriormente, com as devidas modificações nas soluções de referência, sempre que seja possível. Se este não for o caso, deve ser empregado um procedimento validado apropriado.


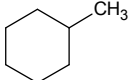
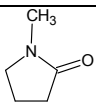

6. LISTA DO APÊNDICE 1.



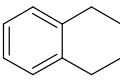
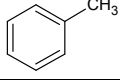
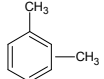
Consulte a tabela *Apêndice 1. Lista de Solventes Residuais incluídos neste capítulo*.

APENDICE 1. LISTA DE SOLVENTES RESIDUAIS INCLUIDOS NESTE CAPÍTULO

| Disolvente | Otros nombres | Estructura | Classe |
|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| Acetato de butila | Éster butílico do ácido acético | $\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ | Classe 3 |
| Acetato de etila | Éster etílico do ácido acético | $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ | Classe 3 |
| Acetato de isobutila | Éster isobutílico do ácido acético | $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | Classe 3 |

| | | | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Acetato de isopropila | Éster isopropílico do ácido acético | $\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ | Classe 3 |
| Acetato de metila | Éster metílico do ácido acético | $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$ | Classe 3 |
| Acetato de propila | Éster propílico do ácido acético | $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | Classe 3 |
| Acetona | 2-Propanona Propan-2-ona | CH_3COCH_3 | Classe 3 |
| Acetonitrilo | | CH_3CN | Classe 2 |
| Ácido acético | Ácido etanóico | CH_3COOH | Classe 3 |
| Ácido fórmico | | HCOOH | Classe 3 |
| Anisol | Metoxibenzeno |  | Classe 3 |
| Benzeno | Benzol |  | Classe 1 |
| 1-Butanol | Alcohol <i>n</i> -butílico Butan-1-ol | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ | Classe 3 |
| 2-Butanol | Alcohol <i>sec</i> -butílico Butan-2-ol | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ | Classe 3 |
| Ciclohexano | Hexametileno |  | Classe 2 |
| Clorobenzeno | |  | Classe 2 |
| Cloroformio | Triclorometano | CHCl_3 | Classe 2 |
| Cloreto de metileno | Diclorometano | CH_2Cl_2 | Classe 2 |
| Cumeno | Isopropilbenzeno (1-Metiletil)benzeno |  | Classe 2 |
| 1,2-Dicloroetano | <i>Sim</i> -Dicloroetano Dicloreto de etileno Cloreto de etileno | $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ | Classe 1 |
| 1,1-Dicloroetano | 1,1-Dicloroetileno Cloreto de vinilideno | $\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ | Classe 1 |
| 1,2-Dicloroetano | 1,2-Dicloroetileno Dicloreto de acetileno | $\text{ClHC}=\text{CHCl}$ | Classe 2 |
| <i>N,N</i> -Dimetilacetamida | DMA | $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ | Classe 2 |
| <i>N,N</i> -Dimetilformamida | DMF | $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ | Classe 2 |
| Dimetil sulfóxido | Metilsulfinilmetano Metil sulfóxido DMSO | $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ | Classe 3 |
| 1,2-Dimetoxietano | Éter dimetílico de etilenglicol Monoglima Dimetil celosolve | $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ | Classe 2 |

| | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1,4-Dioxano | <i>p</i> -dioxano [1,4] Dioxano |  | Classe 2 |
| Etanol | Álcool etílico | CH ₃ CH ₂ OH | Classe 3 |
| Éter <i>terc</i> -butilmetílico | 2-Metoxi-2-metilpropano | (CH ₃) ₃ COCH ₃ | Classe 3 |
| Éter etílico | Éter dietílico Etoxietano 1,1 -Oxibisetano | CH ₃ CH ₂ OCH ₂ C H ₃ | Classe 3 |
| Etilenglicol | 1,2-Dihidroxietano 1,2-Etanodiol | HOCH ₂ CH ₂ OH | Classe 2 |
| 2-Etoxietanol | Celosolve | CH ₃ CH ₂ OCH ₂ C H ₂ OH | Classe 2 |
| Formamida | Metanamida | HCONH ₂ | Classe 2 |
| Formiato de etilo | Éster etílico do ácido fórmico | HCOOCH ₂ CH ₃ | Classe 3 |
| Heptano | <i>n</i> -Heptano | CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₃ | Classe 3 |
| Hexano | <i>n</i> -Hexano | CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃ | Classe 2 |
| Metanol | Álcool metílico | CH ₃ OH | Classe 2 |
| 3-Metil-1-butanol | Álcool isoamílico Álcool isopentílico 3-Metilbutan-1-ol | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ OH | Classe 3 |
| Metilbutilcetona | 2-Hexanona Hexan-2-ona | CH ₃ (CH ₂) ₃ COCH ₃ | Classe 2 |
| Metilciclohexano | Ciclohexilmetano |  | Classe 2 |
| Metiletilcetona | 2-Butanona MEK Butan-2-ona | CH ₃ CH ₂ COCH ₃ | Classe 3 |
| Metil isobutil cetona | 4-Metilpentan-2-ona MIBK 4-Metil-2-pentanona | CH ₃ COCH ₂ CH(C H ₃) ₂ | Classe 3 |
| <i>N</i> -Metilpirrolidona | 1-Metilpirrolidin-2-ona 1-Metil-2-pirrolidona |  | Classe 2 |
| 2-Metil-1-propanol | Álcool isobutílico 2-Metilpropan-1-ol | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH | Classe 3 |
| 2-Metoxietanol | Metil celosolve | CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O H | Classe 2 |
| Nitrometano | | CH ₃ NO ₂ | Classe 2 |
| Pentano | <i>n</i> -Pentano | CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃ | Classe 3 |
| 1-Pentanol | Álcool amílico Pentan-1-ol Álcool pentílico | CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ O H | Classe 3 |
| Piridina | |  | Classe 2 |
| 1-Propanol | Propan-1-ol Álcool propílico | CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH | Classe 3 |
| 2-Propanol | Propan-2-ol Álcool isopropílico | (CH ₃) ₂ CHOH | Classe 3 |

| | | | |
|-------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Sulfolano | 1,1-Dióxido de tetrahidrotiofeno |  | Classe 2 |
| Tetracloreto de carbono | Tetraclorometano | CCl_4 | Classe 1 |
| Tetrahidrofurano | Óxido de tetrametileno Oxaciclopentano |  | Classe 2 |
| Tetralina | 1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno |  | Classe 2 |
| Tolueno | Metilbenzeno |  | Classe 2 |
| 1,1,1-Tricloroetano | Metilcloroformo | CH_3CCl_3 | Classe 1 |
| Tricloroetileno | 1,1,2-Tricloroeteno | $\text{HCIC}=\text{CCl}_2$ | Classe 2 |
| Xileno* | Dimetilbenzeno Xilol |  | Classe 2 |

* Usualmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno com 17% de etilbenzeno