

# EPP

AGROCHEMICALS  
PHARMACEUTICALS

GLENCORSE BUILDING  
PENTLANDS SCIENCE PARK  
BUSH LOAN, PENICUIK,  
MIDLOTHIAN, SCOTLAND, EH26 OPZ, U.K.

PHONE: +44 (0) 131 445 6191  
FAX: +44 (0) 131 445 6192  
E-MAIL: sales@eppltd.com

## *“Acelerando el proceso de registro de pesticidas”*

### **Nuestras principales líneas de actividad son:**

**Identificación y caracterización de impurezas/metabolitos por medio de análisis GC-MS y LC-MS-MS**

**Síntesis de estándares de referencia analíticos de impurezas y/o metabolitos**

*Estos servicios permiten a nuestros clientes obtener:*

#### **A. Perfiles de pureza/impureza de 5 lotes típicos de producción**

Asistimos a nuestros clientes en la obtención de perfiles analíticos de 5 lotes típicos de producción, con rápida adquisición y a bajo coste para el registro de pesticidas. Contamos con un personal altamente cualificado en química sintética y analítica para la:

- investigación e identificación de impurezas orgánicas presentes en cantidades significativas en pesticidas grado técnico por GC-MS y/o LC-MS-MS
- síntesis de estándares de referencia analíticos. Proporcionamos a su vez Certificados de Análisis detallados, apropiados para estudios que cumplan la normativa GLP

Los estándares de impurezas certificados son utilizados en estudios analíticos de 5 lotes típicos de producción, proporcionados por nuestros clientes o en laboratorios de terceros, con el objetivo de obtener la aprobación regulatoria que permita la autorización comercial del producto en la UE (de acuerdo con la Directiva 91/414/EEC) y en el resto del mundo.

#### **B. Identificación de metabolitos**

Los metabolitos son compuestos químicos relacionados estructuralmente con el pesticida original. Se forman como consecuencia de una modificación bioquímica (hidroxilación, oxidación, reducción, fosforilación, hidrólisis o glicosidación) *in vivo* (por ejemplo en una planta) que experimenta el pesticida. A menudo, estos metabolitos deben de ser identificados y cuantificados, y se deben de llevar a cabo estudios toxicológicos en los metabolitos puros, como parte de propuestas regulatorias para la aprobación del pesticida.

Asistimos a nuestros clientes en la obtención de aprobaciones regulatorias para el registro de productos.

- EPP identifica los metabolitos surgidos de estudios metabólicos y toxicológicos llevados a cabo en la sustancia activa o pesticida, utilizando técnicas analíticas avanzadas como GC-MS y/o LC-MS-MS
- EPP sintetiza los estándares de referencia analíticos de estos metabolitos, y proporciona los correspondientes Certificados de Análisis.

Los estándares de referencia certificados son utilizados en estudios realizados en la propia empresa de nuestros clientes o en laboratorios de terceros, bajo la normativa GLP con el objetivo de obtener la aprobación regulatoria que permita la comercialización del pesticida en la UE y en el resto del mundo.

### **C. Screening e identificación de impurezas por GC-MS o LC-MS-MS**

Para la obtención de registros, las impurezas de manufactura presentes en un porcentaje mayor que el 0.1% en la sustancia activa grado técnico, deben de ser identificadas y cuantificadas en estudios de 5 lotes típicos que se efectúan en laboratorios acreditados bajo la normativa GLP.

Las impurezas de manufactura a menudo presentan una estructura química similar al pesticida original. Se forman en reacciones competentes no deseadas o provienen de impurezas en los propios materiales de partida utilizados en el proceso de fabricación del pesticida.

El conocimiento de la química involucrada en el proceso de fabricación y la amplia experiencia en técnicas analíticas, combinadas con el equipamiento avanzado en nuestras instalaciones, nos permite proporcionar a nuestros clientes la correcta elucidación estructural de las principales impurezas presentes en los pesticidas.

Producimos dosieres detallados en los cuales se especifican el trabajo realizado para la identificación de la impureza, y la estimación del coste de preparación de los estándares de referencia analíticos de las principales impurezas presentes, necesarios para el análisis de 5 lotes típicos de producción por laboratorios acreditados GLP.

Ofrecemos un servicio de screening utilizando nuestra propia instrumentación GC-MS y LC-MS-MS que permite a nuestros clientes elegir la mejor fuente de suministro del pesticida grado técnico de entre un número de productores rivales, para luego llevar a cabo el análisis bajo normativa GLP de 5 lotes típicos de producción.

Nuestra propuesta está basada en la determinación de la pureza del material activo, del número e identidad de las impurezas más significativas, y de la estimación del coste de compra o síntesis de estándares analíticos. Esta información, añadida con otras informaciones comerciales, permite a nuestros clientes estimar los costes para el análisis de 5 lotes típicos de producción bajo normativa GLP de productores de la competencia, y seleccionar de esa manera la mejor fuente de sustancia activa grado técnico.

#### **D. Identificación y aislamiento de la impureza**

En un reducido número de casos, resulta imposible determinar la estructura completa, y por lo tanto la identidad de algunas impurezas (o metabolitos) por medio de análisis GC-MS o LC-MS-MS.

Esto puede ocurrir, por ejemplo, en el caso de impurezas isoméricas de la sustancia activa original, para el cual el espectro de masas derivado de la fragmentación del compuesto no permite determinar la posición de los grupos sustituyentes. Nuestros servicios llevan a cabo el aislamiento físico y proceso de purificación, utilizando cromatografía preparativa y caracterización espectroscópica (por medio de espectrómetros RMN, e Infrarrojos) para la elucidación estructural de la impureza.

EPP también provee el siguiente servicio:

- **Síntesis de estándares de referencia internos**

Los estándares de referencia internos son compuestos químicos necesarios para la cuantificación exacta de niveles de pesticida, impureza relacionada o metabolito. Son utilizados para la validación de métodos y para propósitos de Control de Calidad. Generalmente, la estructura del estándar de referencia interno está estrechamente asociada a la del pesticida original, impureza o metabolito. Sin embargo, estos compuestos poseen características distintas de elución en técnicas analíticas cromatográficas tales como HPLC o GC.

- **Síntesis de estándares de referencia estables marcados isotópicamente**

Los estándares de referencia estables marcados isotópicamente son una clase especial de estándares de referencia utilizados para la rápida y exacta cuantificación de compuestos a niveles bajos, típicamente metabolitos, utilizando técnicas analíticas como LC-MS o GC-MS. La estructura del estándar de referencia es idéntica a la del compuesto original (metabolito) con la excepción de que ciertos núcleos (ej.  $^1\text{H}$  o  $^{12}\text{C}$ ) han sido sustituidos por su isótopo más pesado y estable (ej.  $^2\text{H}$  [deuterio] o  $^{13}\text{C}$ ) en posiciones seleccionadas de la molécula.

- **Síntesis de impurezas de degradación**

Las impurezas de degradación son compuestos químicos asociados estructuralmente al pesticida original. Aparecen durante su almacenamiento (o estudios de degradación forzada) y a menudo requieren ser identificados y cuantificados como parte de propuestas regulatorias. A menudo estas impurezas de degradación surgen de la oxidación, hidrólisis, degradación termal o de reacciones fotoquímicas que ocurren en el pesticida original.

Durante los últimos 17 años hemos acumulado una extensa experiencia en la síntesis de varios tipos de estándares de referencia analíticos certificados descritos anteriormente, en escalas que van desde los miligramos (para propósitos de identificación inicial) hasta los kilogramos (para estudios de toxicidad, procesos de validación y estudios medioambientales de degradación), con purezas del 95 – 100%.

Nuestro personal, compuesto por licenciados y doctores en química orgánica sintética y analítica, está altamente cualificado y dispone de una gran experiencia que proporcionará a

nuestros clientes las mejores soluciones en la obtención de la aprobación regulatoria necesaria para la comercialización del pesticida.

La caracterización y asignación de la pureza de los estándares de referencia son llevados a cabo por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono, espectroscopía de Infrarrojo, determinación del punto de fusión o ebullición, LC, GC, GC-MS y LC-MS-MS, y son contrastados con valores descritos en la literatura.

Nuestros estándares analíticos son proporcionados con el MSDS (Hojas de Datos de Seguridad de Materiales) y con el Certificado de Análisis correspondiente (que contiene los detalles sobre las pruebas y tests de identidad, pureza, datos analíticos y de caracterización) aprobado por nuestro QA manager de acuerdo con los requisitos GLP.

La tabla de abajo se muestra la amplia gama de ingredientes activos grado técnico para los que EPP Ltd ha llevado a cabo estudios de identificación vía GC-MS y/o LC-MS-MS, y para los cuales ha preparado estándares de referencia de impurezas, metabolitos, estándares de referencia internos o análogos marcados isotópicamente con el objetivo de asistir a nuestros clientes en el proceso de regulación de productos pesticidas.

<b>A</b>	<b>E</b>	<b>N</b>
Acetochlor	Endosulfan	1-Naphthaleneacetic acid
Aldicarb	Epoxiconazole	Nicosulfuron
Amitraz	Ethepon	
Amitrole	Ethofumesate	<b>O</b>
Asulam		Oxydemeton methyl
Atrazine		Oxyfluorfen
	<b>F</b>	
<b>B</b>	Fenitrothion	<b>P</b>
Benomyl	Fenoxycarb	Parathion methyl
Bentazone	Fipronil	Penconazole
Bromadiolone	Fluazifop-butyl	Pencycuron
Brodifacoum	Fluazifop-P-butyl	Pendimethalin
	Fluazinam	Permethrin
<b>C</b>	Flumetralin	Phenmedipham
Carbendazim	Fluoroxypyr	Phorate
Carbetamide	Fluroxypyr-meptyl	Picloram
Carbofuran	Fomesafen	Pirimicarb
Chlorimuron ethyl	Furathiocarb	Prochloraz
Chlorpropham		Propamocarb
Chlopyralid	<b>G</b>	Propanil
Chloridazon	Glufosinate ammonium	Propargite
Chlorothalonil	Glyphosate	Propiconazole
Clethodim		Propyzamide
Clomazone	<b>I</b>	Pyriproxyfen
Cymoxanil	Imazalil	
Cypermethrin	Imazapyr	<b>Q</b>
Cyromazine	Imazethapyr	Quizalofop-p-ethyl

	Imidacloprid	
<b>D</b>	Iprodione	<b>S</b>
2,4-D	Isoproturon	Simazine
Deltamethrin		Sulcotrione
Desmedipham	<b>L</b>	Sulfluramide
Diazoxon	Lambda-cyhalothrin	
Dicamba		
Dichlofenthion		<b>T</b>
Dichlorvos	<b>M</b>	Tebuconazole
Diethofencarb	Malathion	Tebuthiuron
Difenacoum	Mancozeb	Teflubenuron
Difenoconazole	MCPA, 2-ethylhexyl ester	Terbutylazine
Diflubenuron	Mepiquat chloride	Tetrachlorvinphos
Diflufenican	Metalaxyl	Tetramethrin
Dimethoate	Metazachlor	Thiabendazole
Dimethomorph	Methamidophos	Thiophanate methyl
Diniconazole	Metamitron	Thifensulfuron methyl
Diquat	Methomyl	Tribenuron methyl
Diuron	Metribuzin	Trichlorfon
Dodine	Metsulfuron methyl	Trifluralin

**Por ejemplo, para Glyphosate hemos preparado las siguientes impurezas:**

*N*-Methylglyphosate  
*N*-(*O*-Methylphosphonomethyl)glycine  
*N*-Formylglyphosate  
*N*-Aminoglyphosate  
*N*-(*O*-Ethylphosphonomethyl)glycine  
*N*-Nitrosoglyphosate  
(Phosphonomethyl)aminomethylphosphonic acid  
(Phosphonomethylimino) diacetic acid  
Hydroxymethylphosphonic acid  
[(Methylamino)methyl]phosphonic acid  
Iminodiacetic acid  
Aminomethylphosphonic acid  
*N*-(Carboxymethyl)-*N*-(phosphonomethyl)glycine

**[Póngase en contacto con nosotros:](#)**

Aprovéchese de nuestra experiencia para resolver sus cuestiones de normativa y registro, con plena confianza y sin ningún tipo de compromiso.

Estaremos encantados de ayudarle y de proporcionarle un presupuesto gratuito.

**Nuestro personal técnico dispuesto a ayudarle son:**

- **Dr Stephen F Newlands, CSci CChem MRSC**

**Quality Assurance Manager  
Edinburgh Pharmaceutical Processes Ltd (EPP Ltd)**

*e-mail: [stephen@eppltd.com](mailto:stephen@eppltd.com)*

**Tel: +44 (0) 131 445 6191  
Mobile: +44 (0) 774 055 5144  
Fax: +44 (0) 131 445 6192**

- **Mr Oliver Smith, BSc (Hons)**  
**Technical Sales**  
**Edinburgh Pharmaceutical Processes Ltd (EPP Ltd)**

*e-mail: [sales@eppltd.com](mailto:sales@eppltd.com)*

**Tel: +44 (0) 131 445 6285  
Movil: +44 (0) 783 435 9369  
Fax: +44 (0) 131 445 6192**

**Para más información visite nuestra página web ([www.eppltd.com](http://www.eppltd.com))**