



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org

20167

Distr. RESTREINTE

DP/ID/SER.A/1610
12 novembre 1992
Original : FRANCAIS

**TECHNOLOGIE ET VALORISATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES
ET AROMATIQUES D'ORIGINE NATURELLE**

DP/MAG/89/008/11-03

MADAGASCAR

**Rapport technique : chromatographies en phase gazeuse,
liquide sous pression de haute performance***

Etabli pour le Gouvernement malgache
par l'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel,
organisation chargée de l'exécution pour le compte
du Programme des Nations Unies pour le développement

D'après l'étude de M. C. Loeuillet, Ingénieur chimiste

Fonctionnaire chargé du soutien organique : M. T. De Silva
Groupe des industries pharmaceutiques

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel
Vienne

* Document n'ayant fait l'objet d'aucune mise au point rédactionnelle.

C O N T E N T S

	Page
I. ASPECT TECHNIQUE	1
II. CONCLUSIONS	2
III. RECOMMANDATIONS	3
IV. REMERCIEMENTS	4

Annexures

Annex 1	Resume/Job Description	5
Annex 2	Liste de Personnes Rencontrees	8
Annex 3	Deroulement de L'Activite	9
Annex 4	Documents Remis/ List of Course Given	10
Annex 5	Backstopping Officer's Technical Comments	11

I ASPECT TECHNIQUE :

Le problème le plus important était de remettre en état le 3300 GC de VARIAN. Celui-ci n'ayant pas permis de réaliser une analyse correcte depuis sa mise en service en 1986. Nous avons relevé les anomalies suivantes :

- Les tubes cuivre d'alimentation en gaz (H₂, N₂, air) avaient été mal coupés et deux d'entre eux aux 3/4 obturés. Un des tubes était dépourvu de cône d'étanchéité. L'installation complète a été refaite.

- Nous avons retiré tous les filtres (pièges à humidité) prévus sur le GC, certainement saturés depuis 1986. Un filtre desséchant spécial a été placé en amont sur la ligne gaz vecteur pour le purifier.

- Le CNRP ne disposant pas d'HELIUM, un détecteur CATHAROMETRE est inutile pour les applications de ce laboratoire. Dans ces conditions de travail, il ne pouvait fonctionner et paralysait le reste du programme automatique du GC.

Ce détecteur a été retiré.

- La position du détecteur FID a été modifiée pour permettre une meilleure accessibilité au montage des capillaires.

- Le deuxième injecteur prévu pour les colonnes remplies, était non standard et dépourvu des raccords indispensables au montage.

Il était impossible d'avoir des résultats avec les colonnes remplies inox 1/8".

Une modification a été réalisée avec un insert en verre et un nouveau raccord a dû être brasé.

- Sur l'injecteur split/splitless, une tubulure terminée par un écrou avec fuite permanente tenait lieu de "balayage septum". Ce système inutile en mode split ne permettait pas à un échantillon d'huile essentielle de se diviser sans discrimination entre les légers et les lourds. Cette fuite permanente a été remplacée par une vanne de réglage fin pour mieux maîtriser la division.

II CONCLUSION:

Toutes ces anomalies de conceptions et de montage ayant été corrigées, le GC 3300 est actuellement en état de marche. En ce qui concerne la chaîne d'analyse en phase liquide HPLC, elle est en état de marche. Nous avons procédé au démontage, échange de colonnes, de tubulures et échanges de certains éléments douteux (tubulures et frittés d'aspiration non conformes).

I CONCLUSIONS DU 17 AVRIL 1982 :

Les chaines analytiques gaz et liquide sont en bon état de fonctionnement.

Les 11 stagiaires présents sont capables de :

- mettre en service le GC, établir un programme d'analyse (débit, température, détection).
- mettre en service l'intégrateur, établir un programme de calcul, définir les paramètres d'intégration.
- d'injecter une huile essentielle, d'en faire l'analyse qualitative.
- d'exploiter les résultats quantitatifs.
- de changer de colonnes capillaires.
- de monter d'autres types de colonnes.
- de démonter les inserts pour leur nettoyage.
- de démonter le détecteur pour le nettoyage.
- de contrôler la consommation des différents gaz H₂, N₂, air.
- de contrôler l'ensemble analytique par des tests à intervalles réguliers en accord avec des normes établies par eux mêmes et les responsables des laboratoires.
- les stagiaires savent mettre en service la chaîne HPLC.
- optimiser une analyse (temps, résolution consommation des solvants).
- assurer l'analyse qualitative et quantitative avec l'intégrateur.
- assurer la maintenance au niveau pompe, vanne et colonnes.

I RECOMMANDATIONS :

La qualité des résultats et la durée de vie des différents éléments des chaînes chromatographiques dépendent surtout des choix concernant les colonnes et les solvants.

Il importe donc d'avoir un minimum d'éléments et d'accessoires qui permettent l'optimisation des paramètres et les contrôler régulièrement par des tests appropriés.

HPLC :

- FRITTE et TUBULURE de bonne qualité sur la ligne d'alimentation en phase mobile.
- changement de tubulures entre pompe et colonne.
- mettre un filtre entre ces deux points.
- mettre une précolonne entre la vanne d'injection et la colonne.
- ATTENTION à la qualité des solvants et de l'eau.
- REVOIR LE CHOIX des colonnes pour les divers applications.

CHROMATOGRAPHIE GAZEUSE :

- mettre des filtres à H₂O sur les autres gaz H₂ et air.
- se procurer des COFFRETS de solutions "TEST".
- STANDARDISER LES METHODES, n'utiliser que des colonnes de type silice fondue OV1 30 m 0,2 microns greffée 0,32 m ou CBWX 30 m 0,2 microns greffée 0,32 m pour toutes les huiles essentielles.
- éteindre le moins souvent possible les chromatographes (sauf les détecteurs).
- stocker les colonnes à l'abri de l'air (bouchon ou septum usage).

I REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les services administratifs de l'ONUUDI VIENNE et du PNUD à ANTANANARIVO pour leur efficacité, monsieur DADOUN , monsieur le directeur du CNRP ainsi que l'ensemble des responsables et techniciens des laboratoires.

I. RESUME

PROJET: Technologie et Valorisation des Plantes Médicinales et Aromatiques - DP/MAG/89/008

Désignation du poste: Ingénieur spécialisé dans la maintenance d'équipements d'analyse: Chromatographies en phase gazeuse, liquide sous pression de haute performance, (Chromatographie phase gazeuse - chromatographie liquide).

Durée de la mission: Un mois

Date d'entrée en fonction: 21/03/92 - 17/04/92

Lieu d'affectation: Antananarivo Madagascar

I BUT DE LA MISSION :

Former le personnel scientifique à l'entretien des équipements d'analyse instrumentale utilisés pour le contrôle de qualité de produits d'origine naturelle tels que les huiles essentielles, arômes et médicaments phytothérapeutiques.

Attributions : L'ingénieur sera chargé d'assurer des programmes de maintenance d'équipements d'analyse instrumentale et de former le personnel aux méthodes correspondantes. Le personnel est affecté au Centre National de Recherches Pharmaceutiques d'Antananarivo.

L'ingénieur sera chargé des tâches suivantes :

- 1) Révision technique des équipements en activité au centre : Chromatographe en phase gazeuse VARIAN 3300 avec intégrateur, Chromatographe liquide haute performance 2010 à détection UV.
- 2) Elaboration de protocoles de montage, démontage, remplacement des différents organes de ces équipements.
- 3) Essais de fonctionnement, tests de calibrage, choix des colonnes et des conditions expérimentales de fonctionnement. Exemples d'application sur divers substrats. Analyse qualitative et quantitative. Exemples.
- 4) Assurer la formation du personnel chercheur et technicien, par la réalisation de conférences et séminaires techniques sur les méthodes d'analyse chromatographiques et liquide haute performance. Les cadres d'entreprises locales seront associés à ces séminaires.

Formation et expériences requises : Ingénieur ou technicien supérieur ayant une expérience reconnue en milieu industriel et/ou de recherche dans les domaines suivants : maintenance d'appareils d'analyses chromatographiques modernes (CPG, HPLC) ; techniques d'analyse quantitative et qualitative. Expérience minimum de cinq années en analyse de produits naturels (huiles essentielles, arômes, médicaments) et de maintenance d'équipements de laboratoire et de portée industrielle.

Connaissances linguistiques : Français exclusivement.

Renseignements complémentaires : Le Centre National de Recherches Pharmaceutiques d'Antananarivo développe depuis plusieurs années un programme de Recherches-Développement dans le domaine des substances naturelles. Il possède des équipements analytiques modernes fournis en 1986 :

- Un chromatographe en phase gazeuse VARIAN GC 3300 avec détecteurs à ionisation de flamme et thermique, programmation de température et intégrateur. Utilisation de colonnes capillaires, verre, silice fondue. Utilisation principale dans l'analyse qualitative et quantitative d'huiles essentielles naturelles et commerciales. Les plantes aromatiques les plus utilisées sont : cannelle, girofle, basilic, ylang ylang, poivre, curcuma, noix de muscade, citrons, palmarosa, ...

- Un chromatographe HPLC VARIAN 2010 isochratique à détection UV et indice de réfraction. Utilisation de colonnes en phases inverse et normale. Cet appareil est principalement utilisé pour l'analyse d'extraits végétaux et de médicaments.

Les équipes pluridisciplinaires qui travaillent à ce projet possèdent déjà une expérience dans l'utilisation de ces équipements. Il sera nécessaire de porter une grande attention à l'entretien des équipements et d'organiser la mission dans le but d'assurer une utilisation maximale des équipements et d'enseigner toutes les techniques nécessaires aux dosages des constituants présents dans les huiles essentielles et dans les extraits végétaux d'usage thérapeutique.

I LISTE DES PERSONNES RENCONTREES :

Monsieur Henri DADOUN C.T. PV HPUD/ONUUDI

Monsieur Robert PHILLIPSON RANDRIAMIHARISOA directeur du CNRP

ainsi que :

Monsieur Bernard Anselme RAVELONJATO chef du département chimie

Monsieur Vincent Emile RASAMISON chercheur, responsable du laboratoire de contrôle

Madame Lalasoanirina RANAIVOARISON chercheur

Madame Claire RAMANANODRAISOA chercheur

Monsieur Rigobert RAFIDISON chercheur, responsable de l'usine pilote

Madame Juliette RALINORO technicienne de laboratoire

Madame Valentine Grégoire RANIVOARIHAJA technicienne de laboratoire

Madame Marie Claude RANIVAORIMJATO technicienne de laboratoire

Madame Hasina Benjamina ANDRIANATOANDRO technicienne de laboratoire

Monsieur Jean Bernard RAKOTONDRAZAFY technicien de laboratoire

Monsieur Jean Batiste RAKOTONDRAFARA technicien de laboratoire

présents au stage.

I DEROULEMENT CHRONOLOGIQUE :

22 mars 1992 : Arrivée à Antananarivo.

23 mars 1992 : Matin : Visite au PNUD, questions administratives.

Après midi : Visite au CNRP, présentation au directeur du CNRP, au personnel des laboratoires, préparation d'un programme d'intervention.

24 mars 1992

25 mars 1992 : Evaluation des problèmes posés par l'ensemble de l'appareillage du laboratoire.

26 mars 1992

27 mars 1992

30 mars 1992 : 3 matinées de cours théoriques sur les méthodes chromatographiques, les après midis étant réservés au démontage et au contrôle des sous-ensembles d'appareils.

31 mars 1992

1 avril 1992

2 avril 1992

3 avril 1992 : Démontage, changement de pièces, réparation, reprogrammation du chromatographe en phase gazeuse.

6 avril 1992

7 avril 1992

8 avril 1992 : 3 matinées de cours théoriques sur les méthodes chromatographiques, les après midis étant destinés à la mise en service du GC, essais et contrôles des colonnes capillaires.

9 avril 1992

10 avril 1992 : Les stagiaires assurent eux mêmes la mise en service du GC et savent programmer. Parallèlement la chaîne HPLC a été démontée, nettoyée, remise en service avec correction des anomalies de montage.

13 avril 1992

14 avril 1992

15 avril 1992 : Les stagiaires assurent l'aspect qualitatif et quantitatif sur l'analyse d'huiles essentielles pour GC. De même pour la mise au point du contrôle quantitatif en HPLC.

16 avril 1992 : Conclusion et table ronde sur les accessoires et pièces de rechange indispensables.

17 avril 1992 : Visite au PNUD, administration.
Départ d'Antananarivo.

I DOCUMENTS REMIS :

- * Cours polycopie de chromatographie en phase gazeuse.
- * Cours polycopie de chromatographie gaz colonnes capillaires
- * Cours polycopie de chromatographie liquide.
- * Manuel pratique d'utilisation des colonnes en phase gazeuse, des tests de contrôle.
- * Photocopies, catalogues, etc.

Backstopping Officer's Technical Comments
based on the work of Mr. C. Loeuillet
DP/MAG/89/008/11-03

The report contains the work carried out by the expert in improving the performance of the analytical instruments. He has also done service maintenance of the equipment and some repairs. The counterpart staff have been trained both in the theoretical and practical aspects of instrument use and performance. The institute should now be able to use and maintain the instruments laboratory properly. The expert has conducted three courses, the notes of which and other relevant published material have been given to the participants.