

Sources de Variabilité

D'où viennent les écarts ?

Maîtrise Statistique des Systèmes HPLC avec Minitab

Rachid BERKANI | Expert Pharmaceutical QC | 2026

35%

Instrumentale

28%

Colonne

20%

Opérateur

17%

Environnement

Vue d'ensemble — Les 4 Familles de Causes

Dans un système HPLC, la variabilité résulte de l'interaction dynamique de quatre grandes familles de causes — toutes quantifiables par Gage R&R Minitab.

35%



INSTRUMENTALE

Pompe · Injecteur ·
DéTECTEUR · COLONNE

28%



COLONNE

Vieillessement silice ·
Colmatage

20%



OPÉRATEUR

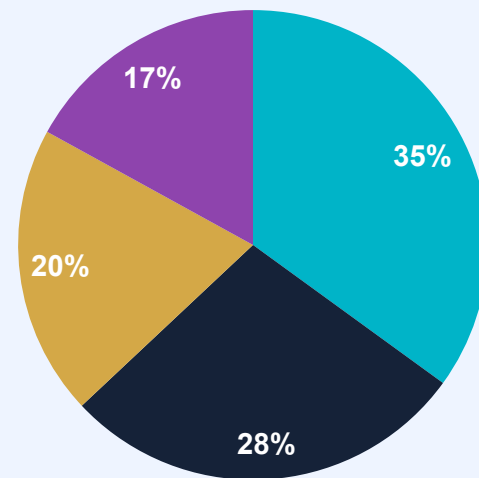
Pipetage · Intégration
subjective

17%



MÉTH. / ENV.

Robustesse pH ·
Température lab



■ Instrumentale 35% ■ Colonne 28%
■ Opérateur 20% ■ Méthode/Env 17%

~35% du bruit

Sources Instrumentales

*Même un instrument fraîchement qualifié
IQ/OQ/PQ n'est pas exempt de
variabilité résiduelle mesurable.*

Surveillance continue :
SST + Cartes de contrôle Minitab

POMPE

Dérive débit · Pulsations résiduelles · Usure joints

Δ Débit $\pm 0,02$ mL/min $\rightarrow \Delta$ tR mesurable

INJECTEUR

Volume injecté · Contamination croisée · Carry-over

RSD aire > 1,0% \rightarrow non conforme ICH

DÉTECTEUR

Vieillessement lampe · Bruit baseline · Dérive λ

Bruit > 0,5 mAU \rightarrow investigation

COLONNE

Usure phase stationnaire · Colmatage frit partiel

Limite qualifiée : 500–1 500 injections

Deux analystes effectuant la même manipulation peuvent obtenir des résultats différents en raison de gestes, rythmes, ou interprétations distincts.

Préparation Échantillons

Pesée · dilution · filtration
Erreur pipetage, balance mal tarée →
variabilité systématique

Phase Mobile

$\text{pH} \pm 0,1$ unité → modification drastique
de la séparation des composés ionisables

Placement des Vials

Vial mal positionné → mauvais prélèvement
autosampler → variabilité volume injecté

Séquence d'Injection

Effet mémoire, dérive temporelle
Ordre échantillons / standards critique

Stabilité des Solutions

Certains analytes se dégradent
dans le solvant ou à la lumière UV

Intégration des Pics

Intégration manuelle → variabilité
inter-opérateur non documentée

~17%

Sources Environnementales

Température ambiante

Viscosité solvants → pression + tR
Δ5°C peut décaler les pics de 0,3–0,5 min

Hygrométrie > 60%

Évaporation phase mobile aqueuse
→ modification composition

Vibrations > 0,5 μm

Perturbation détection haute
sensibilité — centrifugeuses, passages

Alimentation électrique

Microcoupures, variations tension
→ dérive électronique détecteur/pompe

~28%

Sources Méthodologiques

Standards de référence

Pureté, stabilité, adéquation matrice
→ variabilité systématique sous-estimée

Concentrations de travail

Trop faible : proche LOQ (bruit élevé)
Trop élevé : saturation détecteur → non linéaire

Stabilité des solutions

Dégradation dans le solvant ou lumière
→ dérive temporelle non identifiée

Robustesse méthode

pH, T° colonne, % solvant B
→ paramètres critiques à identifier (DoE)

Exemple Minitab — Statistiques Descriptives (N = 20 aires)

Moyenne

1 544,5

Unités arbitraires

Écart-type σ

5,2

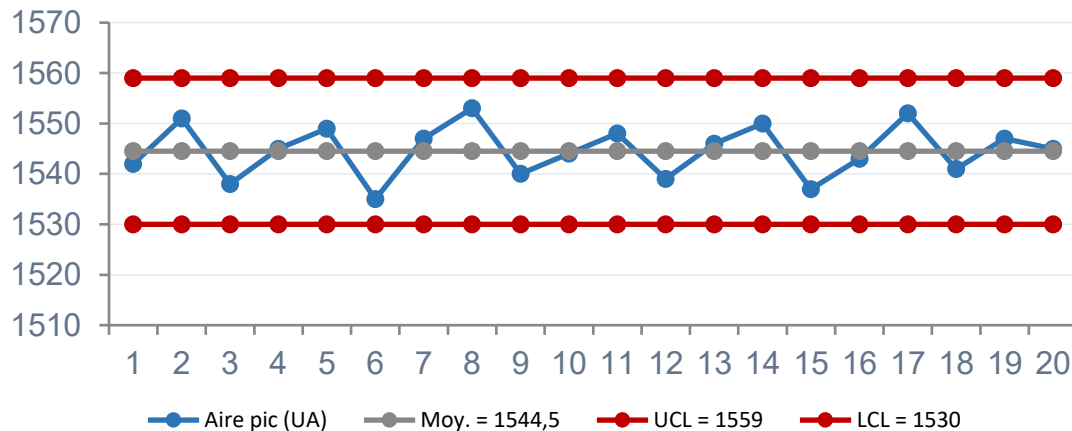
Within series

RSD

0,34 %

Excellent < 1 %

Diagramme Valeurs Individuelles — Aire Pic



Test Normalité — Anderson-Darling

p-value = 0,964

$p > 0,05 \rightarrow$ normalité non rejetée

Interprétation

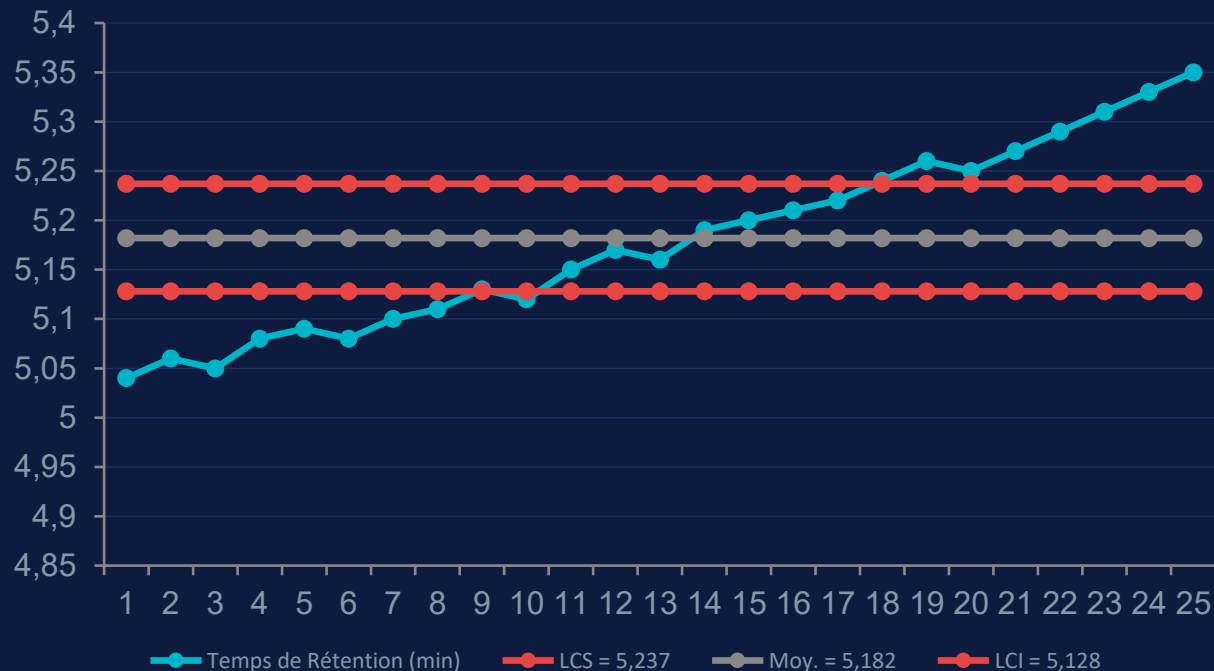
Distribution symétrique, aucun outlier

RSD 0,34 % — système sous contrôle

Menu : Stat > Stats Élémentaires > Descriptives

Dérive Instrumentale — Pompe Vieillissante (25 injections)

Carte I — Temps de Rétention (min)



Signal Nelson 3 détecté

6 points consécutifs en hausse
→ Tendance directionnelle OOT



Cause suspectée

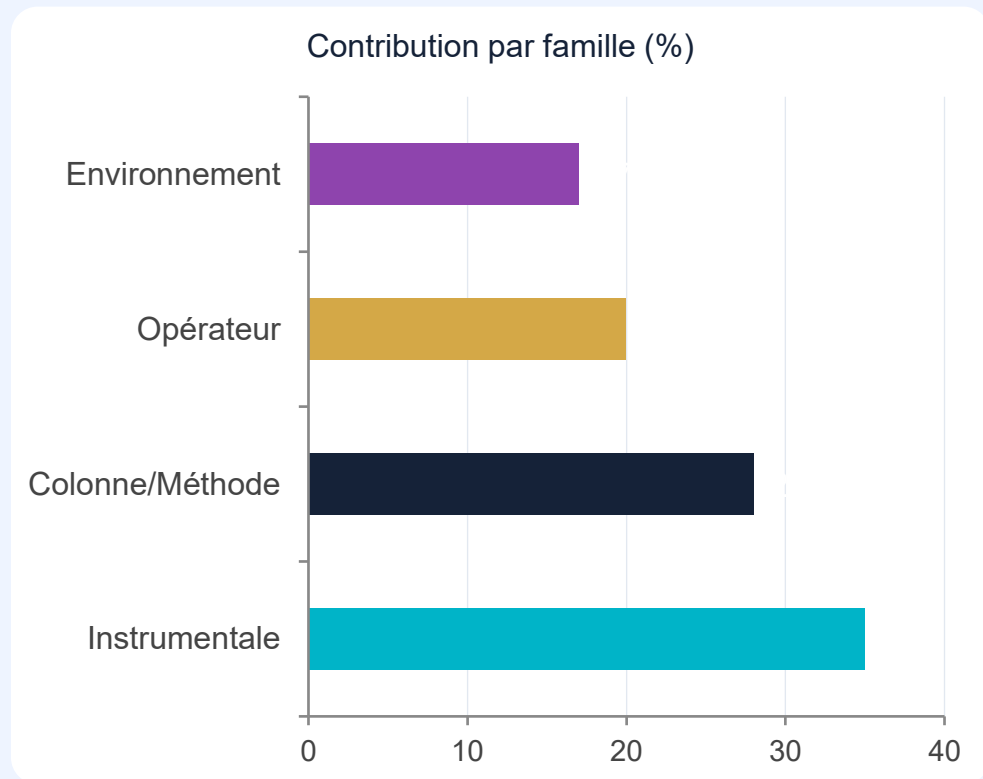
Pompe vieillissante — dérive débit
Augmentation pression système



Action requise

RSD 0,5 % → 2,1 %
= Méthode validée → OOS critique

Gage R&R Minitab — Quantifier Chaque Source



Procédure — Gage R&R Croisé

- 1 Stat > Outils Qualité > Gage R&R (Croisé)
- 2 Plan : 3 opérateurs × 10 pièces × 2 répétitions
- 3 %Contribution VarComp $\leq 10\%$ → excellent
- 4 %Contribution $\leq 30\%$ → acceptable
- 5 $> 30\%$ → système de mesure inacceptable

%Répétabilité = instrument | %Reproductibilité = opérateur

Messages Clés

De la méthode fonctionnelle à la méthode audit-proof EMA/FDA

01

Variabilité multifactorielle

Jamais l'œuvre d'un coupable unique — interaction dynamique de 4 familles causales à chaque analyse

02

Toutes les sources quantifiables

Gage R&R Minitab permet de prioriser objectivement les actions correctives sur données réelles

03

SST + Cartes de contrôle

Surveillance continue indispensable — RSD 0,5 % peut dériver à 2,1 % par usure progressive

04

Outils Minitab par famille

I-MR → dérive instrument | Gage R&R → opérateur | Box-plot + AD Test → vérification normalité

Prochaine section : 1.5 — Premiers pas avec Minitab : visualiser pour comprendre