

ANALYSE DES SYSTÈMES DE MESURE (MSA) – HPLC

Cardiostat® 40 mg (Propranolol HCl) | Méthode METH-HPLC-CARD-001

QC Analytics – SITE 1 | Réf. MSA-HPLC-CARD-001 | Avril 2026

⚠ DIAGNOSTIC : INACCEPTABLE

% R&R \approx 80 % | ndc = 1 | Actions correctives requises
avant lancement validation ICH Q2(R2)

Design croisé : 10 Parts \times 3 Opérateurs \times 3 Réplicats = 90 mesures totales

00 | SOMMAIRE

Du concept MSA au diagnostic – Étude de cas Cardiotat® 40 mg

7.1

Introduction & Concepts

MSA en pharma – Répétabilité / Reproductibilité – Exigences ICH

7.2

Fidélité : R&R

Définitions, spécificités HPLC, formule incertitude de mesure

7.3

Études Gage R&R

Croisé vs emboîté – Procédures Minitab® complètes

7.4

Critères d'acceptation

% Contribution, ndc, % Tolérance – Tableaux de référence

7.5

Justesse & Linéarité

Biais, linéarité, intégration incertitude

7.6

Étude de cas complète

Design 10×3×3 – Type 1 – Linéarité – Gage R&R – Diagnostic

7.7

Recommandations

7.1 | INTRODUCTION & CONCEPTS FONDAMENTAUX

MSA : Quantifier la variabilité analytique avant la validation ICH Q2(R2)

QUESTION FONDAMENTALE MSA : « Cette variabilité vient-elle du **PRODUIT** (procédé) ou de l'**INSTRUMENT** (système de mesure) ? »

Spécificités du Labo Pharmaceutique

Échantillons destructifs

L'injection HPLC détruit l'échantillon → complexifie la reproductibilité

Facteur humain dominant

L'analyste (pesée, dilution) est souvent la plus grande source de variabilité

Objectif MSA

Valider que $\sigma_{\text{mesure}} \ll \sigma_{\text{procédé}}$ et \ll Tolérance spécification

Exigences Réglementaires

ICH Q2(R2)

Répétabilité + fidélité intermédiaire = composantes MSA obligatoires

USP <1225>

Precision includes repeatability and intermediate precision

ISO 17025

Techniques statistiques pour assurer la validité des résultats

FDA/EMA

MSA requis pour assurer la fiabilité des données analytiques

7.6 | DESIGN EXPÉRIMENTAL – GAGE R&R CROISÉ

10 Parts × 3 Opérateurs × 3 Réplicats = 90 mesures totales

Parts (Pièces)	Opérateurs	Réplicats	Total mesures
10 (P1–P10) <small>Plage 80–120 µg/mL</small>	3 (A1, A2, A3) <small>Analystes qualifiés QC</small>	3 / combinaison <small>Préparations indépendantes</small>	90 <small>10 × 3 × 3</small>

Part	Description	Cible	Matrice	Justification
P1	Standard bas	80 µg/mL	Standard pur	Limite inférieure linéarité
P4	Standard cible	100 µg/mL	Standard pur	Point référence central
P5	Produit fini cible	100 %	Comprimé broyé	Usage principal routine
P8	Mélange dégradation	100 + 0,5 %	Avec dégradants	Worst-case spécificité
P10	CRM certifié	100 µg/mL	CRM certifié	Référence biais – Étude Type 1

7.6.1–7.6.2 | ÉTUDE TYPE 1 & LINÉARITÉ/BIAIS

Résultats préliminaires – Instrument seul : CAPABLE

7.6.1 Étude Type 1 – Répétabilité Instrumentale (P10 CRM)

% Biais	% Répét./Tol.	Cg	Cgk
+0,24 %	7,24 %	2,76	2,43
Critère : < ±2,0 %	Critère : < 10 %	Critère : ≥ 1,33	Critère : ≥ 1,33

✓ CONCLUSION TYPE 1 : SYSTÈME INSTRUMENTATION CAPABLE – Répétabilité et absence de biais démontrées sur CRM P10

7.6.2 Étude Linéarité et Biais – Plage 80–120 µg/mL

Critère	Valeur Observée	Limite	Statut
Pente régression	-0,001 (p = 0,812)	p ≥ 0,05	✓ Non significatif
Biais moyen global	-0,08 %	< ±2,0 %	✓ Négligeable
Biais max observé	-0,15 µg/mL	< ±2,0 %	✓ Conforme
R² régression	0,2 %	Faible R² souhaité	✓ Linéarité confirmée

7.6.3 | GAGE R&R CROISÉ – TABLEAU ANOVA & COMPOSANTES DE VARIANCE

Décomposition statistique – Minitab® 21

Source	SC	ddl	F	p-valeur	Sig.	Interprétation
Part (Pièce)	18 245,32	9	8 420,2	0,0000	***	Discrimine les pièces ✓
Operator	1,8432	2	3,83	0,0000	***	Biais inter-analystes X
Part × Operator	1,0428	18	0,241	0,7781	ns	Pas d'interaction ✓
Erreur (Répétabilité)	14,448	60	—	—	—	Variabilité intra-analyste
TOTAL	18 262,66	89	—	—	—	Variabilité totale (90 mes.)

Composantes de Variance

Source	σ^2	% Contribution	% Étude (6 σ)	Critère	Statut
Gage R&R TOTAL	0,4024	~80 %	~85 %	< 10 %	X INACCEPTABLE
Répétabilité	0,2408	~48 %	~52 %	< 5 %	X Élevée
Reproductibilité	0,1616	~32 %	~35 %	< 5 %	X CRITIQUE
Part-to-Part	0,0500	~10 %	~11 %	> 90 %	X Trop faible
ndc = 1	—	—	—	≥ 5	X Système aveugle

7.6.3 | DIAGNOSTIC – INTERPRÉTATION DES 5 GRAPHIQUES MINITAB®

Analyse complète de l'étude Gage R&R croisée

1. Components of Variation

→ % R&R \approx 80 % \gg 30 % → INACCEPTABLE

→ Reproductibilité > Répétabilité → Problème opérateurs

→ Part-to-Part < R&R → Système étouffe la variabilité

2. Boxplot by Operator

→ A2 : résultats hauts (\sim 100,2)

→ A3 : résultats bas (\sim 99,6)

→ Biais systématique inter-opérateurs

3. R Chart (Range)

→ Points dans limites (LCS = 0,8581)

→ Chaque analyste cohérent avec lui-même

→ Répétabilité intra-analyste acceptable

4. Xbar Chart

→ Points DANS les limites (mauvais signe)

→ Système trop bruyant pour discriminer les pièces

→ Confirmation du problème MSA

5. Interaction Part×Operator

→ Lignes parallèles mais décalées

→ Effet opérateur pur (biais)

→ Pas d'interaction Part×Op ($p=0,778$)

7.6.3 | INDICATEURS CLÉS MSA – RÉSULTATS vs CRITÈRES ICH

Bilan des 8 indicateurs – Cardiotat® 40 mg (Propranolol HCl)

Indicateur MSA	Valeur Observée	Critère	Statut	Action
% R&R / Variation totale	~80 %	< 10 % / < 30 %	X INACCEPTABLE	Action corrective urgente
% R&R / Tolérance	~67 %	< 10 %	X INACCEPTABLE	Standardisation préparation
ndc	1	≥ 5	X Système aveugle	Réduire variabilité op.
Répétabilité %	~48 %	< 10 %	X Élevée	Vérifier protocole inject.
Reproductibilité %	~32 %	< 10 %	X CRITIQUE	Formation + SOP urgente
Cg (Capabilité Type 1)	2,76	≥ 1,33	✓ Instrument OK	Cause ≠ instrument
Cgk (Capabilité centrée)	2,43	≥ 1,33	✓ Pas de biais instr.	—
Biais moyen global	-0,08 %	< ±2,0 %	✓ Négligeable	Biais sous contrôle

7.7 DIAGNOSTIC & PLAN D'ACTIONS CORRECTIVES

⚠ SYSTEME DE MESURE INACCEPTABLE – La validation ICH Q2(R2) NE DOIT PAS être lancée en l'état

% R&R \approx 80 % | ndc = 1 | Reproductibilité critique | Instrument seul capable ($C_g = 2,76$) – Cause principale : Opérateurs

1 J+7 **Standardisation préparation :**
Pesée balance A, pipettes classe A, même temps solubilisation/ultrasons pour A1/A2/A3

2 J+10 **Révision SOP METH-HPLC-CARD-001 :**
Étapes détaillées, photos de référence, éliminer toute ambiguïté sur dilutions

3 J+14 **Formation pratique commune (4h labo) :**
Session A1/A2/A3 : harmonisation gestes, pesée étalons, dilutions, validation compétence

4 J+5 **Vérification équipements :**
Même autosampler, même lot phase mobile, traçabilité flacons et réactifs

5 J+21 **Nouvelle étude Gage R&R – Objectif**
% R&R < 10 % :
Refaire étude complète après corrections → condition au lancement validation ICH Q2(R2)