

# MAÎTRISE STATISTIQUE DES PROCÉDÉS (MSP/SPC) – HPLC

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

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

*« Attendre un OOS, c'est attendre l'incendie pour installer un détecteur de fumée. La MSP transforme la qualité réactive en maîtrise proactive. »*

# 00 | SOMMAIRE

De la réaction réactive à la maîtrise proactive – Cardiotat® 40 mg

8.1

## Sélection des KPI

*Aligner sur l'ATP – Matrice de criticité 8 paramètres HPLC*

8.3

## Cartes de contrôle

*I-MR, Xbar-R, EWMA, CUSUM – Guide de sélection et résultats*

8.5

## Limites par Cpk

*Définition des limites selon la capacité processus*

Modèle

## Rapport OOT

8.2

## Introduction MSP

*Contexte pharma – ICH Q10, FDA CPV, USP <1220>, ISO 17025*

8.4

## Règles de Nelson

*Les 8 tests intégrés Minitab® – Configuration par contexte*

8.6

## Gestion OOT

*Classification OOT Fort/Modéré/Faible – Procédure structurée*

## 8.2 | INTRODUCTION – DE LA RÉACTION À L'ANTICIPATION

Contexte réglementaire MSP/SPC en laboratoire pharmaceutique

**QUESTION CLÉ : Est-ce que votre système HPLC est sous contrôle entre deux validations ?**

**ICH Q10**

Section 2.7

**Continued state of control – cartes de contrôle SST**

**FDA CPV**

Stage 3

**Statistical tools to detect unplanned departures**

**USP <1220>**

Lifecycle

**Control charts and trending – application HPLC explicite**

**EMA Annex 15**

Ongoing

**Appropriate statistical techniques pour méthodes critiques**

**ISO 17025**

Clause 7.7

**Monitor validity of results using control charts**

**MESSAGE CLÉ : La MSP n'est plus optionnelle – C'est une attente réglementaire explicite pour le cycle de vie des méthodes**

MSP-HPLC-CARD-001 | Chapitre 8 | Cardiosat® 40 mg | CONFIDENTIEL

# 8.1 | MATRICE DE CRITICITÉ KPI – PARAMÈTRES À SURVEILLER

Prioriser les indicateurs qui impactent directement la fiabilité décisionnelle

Paramètre	Impact	Carte	Fréquence	Priorité
Temps de rétention (tR)	● Identification	I-MR + Nelson	Chaque série SST	P1 – Critique
Résolution critique (Rs)	● Spécificité	I-MR dynamique	Chaque série SST	P1 – Critique
%RSD injections SST	● Précision	Xbar-R	Chaque série SST	P1 – Critique
Facteur de queue (Tailing)	● Intégration	I-MR ou EWMA	Chaque série SST	P2 – Élevée
Pression système	● Maintenance	I-MR tendance	Chaque injection	P2 – Élevée
Rapport S/N	● Sensibilité	I-MR ou CUSUM	Hebdomadaire	P3 – Modérée
Nombre de plateaux (N)	● Colonne	I-MR long terme	Mensuel	P3 – Modérée

## 8.3.2 | CARTE I-MR – TEMPS DE RÉTENTION $t_R$ PRINCIPAL

Application HPLC : Surveillance SST avant chaque série – Cardiotat® 40 mg

UCL

12,51 min

CL ( $\mu$ )

12,46 min

LCL

12,43 min

$\sigma$  historique

0,0163 min

CARTE I –  $t_R$  Principal (50 séries)

UCL = 12,51



CL = 12,46

LCL = 12,43

## 8.4.3 | CARTE XBAR-R – 6 INJECTIONS STANDARD SST

Excursions hors contrôle : 13/04/2026 et 25/05/2026 – Analyse statistique

LCS (UCL)

125,551

$\bar{X}$  (Moyenne)

125,108

LCI (LCL)

124,665

LCS-R

1,837

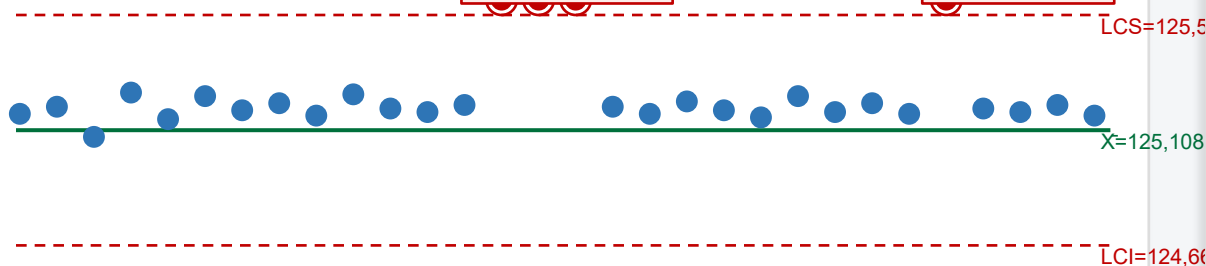
R' (Étendue)

0,917

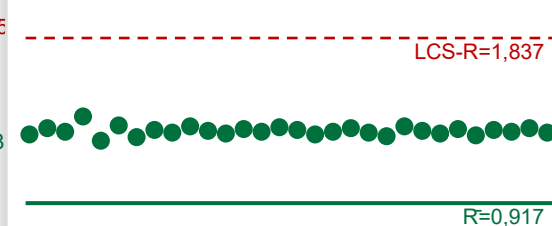
Carte Xbar – Concentration standard

13/04 ↑

25/05 ↑



Carte R – Étendue intra-série



⚠ Xbar : instable (biais intermittents) mais Carte R : stable (répétabilité OK) → Signature d'un biais, pas d'un problème de précision.  
Causes : préparation étalon ou phase mobile.

# 8.4.2 | LES 8 RÈGLES DE NELSON – INTÉGRÉES DANS MINITAB® 21

Détecter des motifs non-aléatoires au-delà des simples limites  $3\sigma$

## Test 1 Immédiat

**1 point  $> 3\sigma$**

*Panne instrument / Dérive majeure*

## Test 2 $< 24h$

**9 pts consécutifs  
même côté CL**

*Dérive lente persistante  
(usure colonne)*

## Test 3 $< 24h$

**6 pts consécutifs  
croissants ou décroissants**

*Tendance directionnelle  
(dégradation lampe UV)*

## Test 4 Investiguer

**14 pts alternance  
haut/bas**

*Oscillation cyclique  
(température ambiante)*

## Test 5 Doc.

**2/3 pts  $> 2\sigma$   
même côté**

*Début de dérive  
(signal faible)*

## Test 6 Doc.

**4/5 pts  $> 1\sigma$   
même côté**

*Tendance émergente  
(précoce)*

## Test 7 Intégrité

**15 pts dans  $\pm 1\sigma$   
de CL**

*Variabilité trop faible  
(données suspectes ?)*

## Test 8 Investiguer

**8 pts  $> 1\sigma$   
des deux côtés**

*Variabilité trop élevée  
(mélange populations)*

## 8.6 | GESTION DES ALERTES OOT – PROCÉDURE STRUCTURÉE

Classification Fort / Modéré / Faible – Arbre de décision GMP

### OOT FORT

#### Signal statistique :

Point hors limites  
(Test 1 Nelson)

#### Exemple HPLC :

$tR > UCL$   
 $R_s < LCL$

 **Immédiate**  
**Arrêt série**

### OOT MODÉRÉ

#### Signal statistique :

Signal tendance  
(Tests 2, 3)

#### Exemple HPLC :

9 pts consécutifs  
6 en tendance

 **< 24h**  
**Investigation**

### OOT FAIBLE


#### Signal statistique :

Signal émergent  
(Tests 5, 6)

#### Exemple HPLC :

2/3 pts  $> 2\sigma$   
4/5 pts  $> 1\sigma$

 **Doc.**  
**Surveillance accrue**

 **CLÉ : L'OOT n'est PAS un OOS. Le résultat peut encore être PASS, mais le système montre des signaux de dégradation progressive. Agir sur l'OOT évite l'OOS.**



# EXEMPLE COMPLÉTÉ – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT-2026-023

Paramètre : Résolution Rs (Principal/Imp\_A) | Date : 18/04/2026 | Série : SR-2026-142 | Analyste : R. BERKANI | Lot : CARD-2026-089

1. Alerte	2. Impact	3. Investigation	4. Cause racine	5. Correction
<b>Rs = 2,08</b> <b>Test 3 Nelson</b> <b>(6 pts en \)</b>	<b>SST PASS ✓</b> <b>(Rs ≥ 2,0)</b> <b>Investigation requise</b>	<b>947 injections</b> <b>Pression +17 bar</b> <b>Élargissement pics</b>	<b>Usure colonne</b> <b>(Phase stationnaire</b> <b>dégradée)</b>	<b>Nouvelle colonne</b> <b>XB2024-091</b> <b>Rs = 2,46 ✓</b>

✓ OOT-2026-023 CLÔTURÉ – Impact : différences < 0,5 % – Lot CARD-2026-089 MAINTENU  
Planning remplacement colonne mis à jour : 900 injections (vs 1000). Prochaine revue MSP : SR-2026-150.