

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 | Cardiotat® 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 (μ)

12,46 min

LCL

12,43 min

σ historique

0,0163 min

CARTE I – t_R Principal (50 séries)

UCL = 12,51



⚠ Série 42 – Test 3 Nelson
6 points en tendance croissante

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

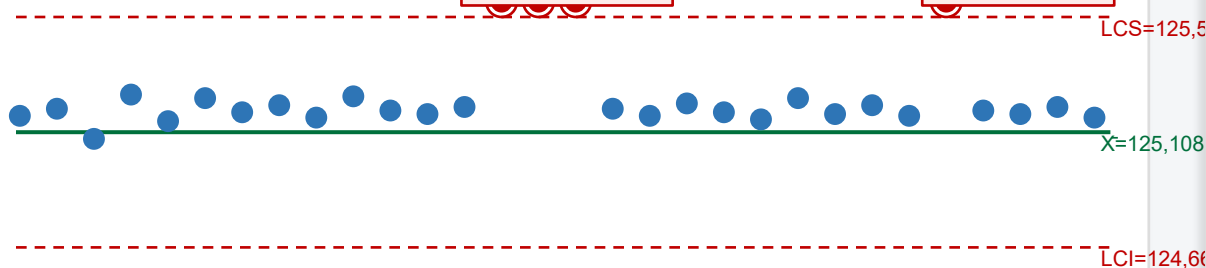
R' (Étendue)

0,917

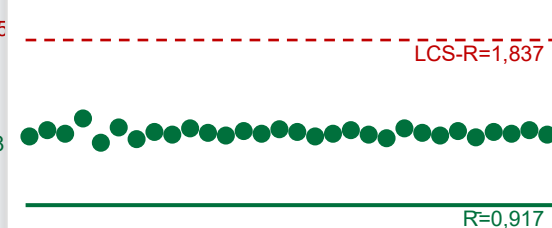
Carte Xbar – Concentration standard

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 3σ

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 :

$2/3 \text{ pts} > 2\sigma$
 $4/5 \text{ pts} > 1\sigma$

 **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
Rs = 2,08 Test 3 Nelson (6 pts en \)	SST PASS ✓ (Rs ≥ 2,0) Investigation requise	947 injections Pression +17 bar Élargissement pics	Usure colonne (Phase stationnaire dégradée)	Nouvelle colonne XB2024-091 Rs = 2,46 ✓

✓ 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.

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage : Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 1 – IDENTIFICATION DE L'ALERTE

Champ	Valeur	Champ	Valeur
N° Rapport OOT	OOT-2026-__	Date de détection	__/__/2026
Méthode	METH-HPLC-CARD-001	Analyste	_____
Paramètre KPI	_____	N° Série	SR-2026-__
Valeur observée	_____	UCL / LCL	UCL= __ LCL= __
Signal Nelson	Test __ Nelson – Description : _____	Lot produit concerné	CARD-2026-__

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage :
Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 2 – ÉVALUATION DE L'IMPACT

	Critère	Évaluation
<input type="checkbox"/>	Critère SST formellement PASS/FAIL ?	SST : _____ → Valeur obs. _____ [PASS / FAIL]
<input type="checkbox"/>	Signal statistique confirmé ?	Test Nelson _____ → tendance confirmée → investigation requise
<input type="checkbox"/>	Résultats analyses en cours impactés ?	Échantillons analysés avant détection → évaluation rétrospective requise
<input type="checkbox"/>	Lots produit libérés concernés ?	Lots concernés : _____

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage :
Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 3 – INVESTIGATION TECHNIQUE

Élément vérifié	Résultat	Conclusion
Colonne (nb. injections cumulées)	___ injections (limite : ___)	[OK / Usure / À remplacer]
Phase mobile (pH, composition)	pH = ___ Ratio : ___	[Conforme / Non conforme]
Température four de colonne	___ °C (spec : ___ ± ___ °C)	[Conforme / Non conforme]
Pression système	___ bar (référence : ___ bar)	[Normal / Colmatage probable]
Intégration CDS	Méthode : ___ Version : ___	[Conforme / Modifiée]
Solution étalon (préparation)	Masse : ___ Lot : ___ Exp : ___	[Conforme / Erreur détectée]
Logs instrument (pression, débit)	Consultés le : ___	[Normal / Anomalie le ___]

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage :
Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 3 – INVESTIGATION TECHNIQUE

Élément vérifié	Résultat	Conclusion
Colonne (nb. injections cumulées)	___ injections (limite : ___)	[OK / Usure / À remplacer]
Phase mobile (pH, composition)	pH = ___ Ratio : ___	[Conforme / Non conforme]
Température four de colonne	___ °C (spec : ___ ± ___ °C)	[Conforme / Non conforme]
Pression système	___ bar (référence : ___ bar)	[Normal / Colmatage probable]
Intégration CDS	Méthode : ___ Version : ___	[Conforme / Modifiée]
Solution étalon (préparation)	Masse : ___ Lot : ___ Exp : ___	[Conforme / Erreur détectée]
Logs instrument (pression, débit)	Consultés le : ___	[Normal / Anomalie le ___]

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage :
Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 4 – CAUSE RACINE IDENTIFIÉE

	Cause Racine	Description / Évidence
<input type="checkbox"/>	Vieillessement colonne	Nb. injections : ____ Pression augmentée de +____ bar
<input type="checkbox"/>	Erreur préparation étalon	Masse incorrecte / Étalon dégradé / Erreur dilution
<input type="checkbox"/>	Phase mobile non conforme	pH incorrect / Proportion tampon-ACN erronée / Contamination
<input type="checkbox"/>	Problème instrument	Pompe / Injecteur / Détecteur UV – Anomalie log : ____
<input type="checkbox"/>	Problème intégration CDS	Paramètres modifiés / Détection pic incorrecte
<input type="checkbox"/>	Facteur environnemental	Température / Humidité hors spec → Lot produit concerné : ____
<input type="checkbox"/>	Autre / Combinaison de causes	Décrire : _____

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage :
Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 5 – ACTIONS CORRECTIVES

	N°	Action Corrective	Responsable	Délai
<input type="checkbox"/>	1	_____ _____	_____	J+____
<input type="checkbox"/>	2	_____ _____	_____	J+____
<input type="checkbox"/>	3	_____ _____	_____	J+____
<input type="checkbox"/>	4	_____ _____	_____	J+____

SECTION 6 – ÉVALUATION IMPACT SUR LES RÉSULTATS

Lot(s) concerné(s) : _____

Échantillons ré-analysés : ____ | Différences observées : _____ %

Impact évalué comme : [] Négligeable (< 0,5 %) [] Significatif [] Lot à retenir

MODÈLE – RAPPORT D'INVESTIGATION OOT

DOCUMENT MODÈLE GMP – À renseigner lors de chaque alerte OOT | Archivage :
Dossier Qualité Analytique | Délai de clôture : 30 jours ouvrés

RAPPORT D'INVESTIGATION OOT | Alerte N° : OOT-_____

SECTION 7 – CONCLUSION ET CLÔTURE

	Conclusion
<input type="checkbox"/>	Alerte OOT investiguée et cause racine identifiée
<input type="checkbox"/>	Actions correctives documentées et mises en œuvre
<input type="checkbox"/>	Impact sur résultats et lots produit évalué (impact négligeable confirmé / ou actions décidées)
<input type="checkbox"/>	Prochaine revue MSP : après Série SR-2026-____
<input type="checkbox"/>	Dossier archivé dans Système Qualité (N° CAPA si applicable) : _____

ANALYSTE	RESPONSABLE QC	DATE CLÔTURE
Nom / Signature : _____	Nom / Signature : _____	___ / ___ / 2026