

Comparaison de trois approches pour l'estimation de l'incertitude

R. D. MARINI¹, P. CHIAP², B. BOULANGER³, S. RUDAZ⁴, E. ROZET¹, J. CROMMEN² et PH. HUBERT¹

¹Service de Chimie Analytique, Université de Liège, Liège; ²Service d'Analyse des Médicaments, Université de Liège, Liège; ³E. Lilly Development Centre, Mont-Saint-Guibert; ⁴Laboratory of Pharmaceutical Analytical Chemistry, Université de Genève, Genève.

Objectif

Le présent travail vise à comparer les incertitudes obtenues pour une même méthode analytique par trois approches différentes, à savoir celles basées sur la validation, la robustesse et l'étude inter-laboratoires, et d'en tirer des recommandations.

Méthodes

La chromatographie liquide (CL) chirale pour la détermination du *R*-timolol a été utilisée comme technique cible dans le cadre de cette étude (1).

Résultats

La validation de la méthode CL a été effectuée en appliquant une nouvelle stratégie basée sur le profil d'exactitude qui prend en considération l'erreur totale associée à la mesure. Sur cette base, les données de validation ont été utilisées pour la détermination de l'incertitude des différents niveaux de concentration impliqués dans ce processus de validation (2). Les valeurs obtenues sont comprises entre 0,019 – 0,253 µg/mL. En ce qui concerne l'étude de robustesse, les différents niveaux du plan d'expériences de type Plackett-Burman ont été assimilés à des laboratoires et ils ont permis, en adaptant le guide ISO 5725-2 (3), de déterminer l'incertitude des résultats. Celle-ci vaut respectivement 0,0226 % et 0,0144 % pour les deux niveaux de concentration étudiés. Enfin, le même guide ISO (3) a été suivi dans le cadre d'une étude inter-laboratoires (8 laboratoires) et l'incertitude standard résultante a été calculée. Les valeurs obtenues pour ces deux mêmes niveaux de concentrations valent respectivement 0,0401 % et 0,0225 %. Finalement, la variance, composante de l'incertitude, a été modélisée comme une fonction de la concentration et de l'étude envisagée et ce, afin de pouvoir comparer les différentes approches entre-elles. Il a également été nécessaire pour cette analyse des résultats d'utiliser le logarithme népérien de la variance pour linéariser sa relation avec la concentration. En effet, la variance augmente exponentiellement avec la concentration.

Conclusion

Au terme de cette étude, il ressort que la robustesse prédit très bien l'incertitude obtenue lors d'une étude inter-laboratoires (reproductibilité) et constitue donc une alternative intéressante à cette dernière. L'incertitude associée à la validation est quant à elle significativement différente de celle des autres approches mais est parfaitement valable pour autant que le protocole de validation soit en accord avec la routine et que la méthode ne quitte pas le laboratoire qui l'a validée. En effet, la norme ISO-17025 demande que le laboratoire soit en mesure de donner l'incertitude associée au résultat rendu et non pas celle de l'ensemble des prestataires du secteur d'activité utilisant la même méthode de dosage.

Références

1. Marini R. D. et coll. LC method for the simultaneous determination of *R*-timolol and other closely related impurities in *S*-timolol maleate : optimization by use of an experimental design. *J. Sep. Sci.* 2003 ; 26 : 809-817.
2. Feinberg M. et coll. New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data. *Anal. Bioanal. Chem.* 2004; 380: 502-514.
3. ISO/IEC Standards 5725-2, Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results, 1994.