

**ANALYSE QUANTITATIVE DE MELANGES BINAIRES DE DEUX FORMES CRISTALLINES DU
FLUCONAZOLE PAR LA SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE ET PAR LA DIFFRACTION DES
RAYONS X : COMPARAISON DES DEUX METHODES**

E. Ziémons¹, H. Bourichi², J. Mantanus¹, P. Lebrun¹, A. Bouklouze², Y. Cherrah², Ph. Hubert¹

¹ **Laboratoire de Chimie Analytique, Département de Pharmacie, CIRM, Université de Liège, Avenue de
l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique.**

² **Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Med V
Soussi – Rabat, Morocco**

Résumé

La molécule du fluconazole, antifongique de la famille des triazolés, se présente sous plusieurs formes cristallines. Sur le marché, on retrouve des échantillons purs des formes II et III et des échantillons constitués de mélange de ces deux formes et de la forme monohydrate. La détermination du polymorphisme est nécessaire dans le domaine pharmaceutique car les propriétés physicochimiques d'une molécule peuvent varier en fonction de la structure cristalline entraînant des modifications au niveau de la biodisponibilité, de la formulation galénique, de la stabilité chimique et physique. Pour le fluconazole, la littérature cite la détermination des mélanges binaires par la diffraction des rayons X comme méthode de référence.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la possibilité de déterminer la teneur de la forme cristalline II du fluconazole dans un mélange binaire des formes II et III par la spectroscopie proche infrarouge (PIR) parallèlement à la détermination de ces formes polymorphes par diffraction des rayons X (DRX) et de comparer les résultats obtenus par ces méthodes.

La pré-validation analytique de ces deux méthodes a été réalisée selon l'approche SFSTP 2003 reposant sur l'utilisation du profil d'exactitude, basé sur la notion d'erreur totale (biais + écart-type).

Cette étude a également démontré l'utilité du profil d'exactitude dans le choix du modèle prédictif PIR en fonction du prétraitement mathématique et de la région spectrale traitée par rapport à l'approche conventionnelle (R^2 , pente, RMSEC, RMSEP, ...).

Les deux méthodes présentent des limites de tolérance qui sont comprises dans les limites d'acceptation fixées à 5%, des valeurs de biais relatif inférieures à 1% et des valeurs de coefficient de variation qui ne dépassent pas 2% démontrant l'adéquation du PIR pour la détermination de la teneur de la forme II du fluconazole dans le mélange binaire.

Mots clés : mélange binaire, formes cristallines, fluconazole, analyse quantitative, PIR, diffraction des RX, profil d'exactitude.
