

## ETUDE THERMOANALYTIQUE DE QUELQUES STEROIDES. II. DERIVES DE LA CORTISONE

R. PERRIER, A. CHAUVET et J. MASSE

*Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, Avenue Ch. Flahault,  
34060 Montpellier (France)*

(Reçu le 27 août 1980)

### ABSTRACT

The thermoanalytical study of prednisone (a), betamethasone acetate I (b), II (c) and betamethasone dipropionate (d) confirms the existence of a solvate with chloroform (a), of polymorphs (b and c) and shows the absence of polymorphism for (d). Thermal stability and decomposition kinetics of these drugs have been determined by thermogravimetric analysis; the temperatures and intervals of fusion are given by a measure of transparency. Knowing the thermal behaviour of these compounds, the degree of purity  $99.26 \pm 0.25\%$ , enthalpy  $7349 \pm 186 \text{ cal mole}^{-1}$ , and entropy  $16.40 \pm 0.41$  have been evaluated for betamethasone dipropionate by differential scanning calorimetry.

### RESUME

L'étude thermoanalytique de la prednisone (a), de l'acétate de bétaméthasone I (b) et II (c) et du dipropionate de bétaméthasone (d) permet de confirmer l'existence d'un solvate avec le chloroforme (a), de polymorphes (b et c) et montre l'absence de polymorphisme pour (d). La stabilité thermique et la cinétique de décomposition ont été déterminées par analyse thermogravimétrique, les températures et les intervalles de fusion précisés par mesure de la transparence. Connaissant le comportement thermique de ces composés, le taux de pureté  $99,26 \pm 0,25\%$ , l'enthalpie  $7349 \pm 186 \text{ cal mole}^{-1}$  et l'entropie  $16,40 \pm 0,41$  ont été évalués pour le seul dipropionate de bétaméthasone par analyse calorimétrique différentielle.

### INTRODUCTION

Nous rapportons présentement les résultats relatifs à l'étude thermoanalytique de dérivés de la cortisone, la prednisone, l'acétate et le dipropionate de bétaméthasone. La cortisone, souvent utilisée pour son action antiinflammatoire, présente des effets secondaires atténués dans le cas de composés hémisynthétiques obtenus par addition de substituants ou de groupements fonctionnels. La prednisone et l'acétate de bétaméthasone ont fait l'objet de travaux relatifs au polymorphisme [1–7]. Au cours de ce travail nous avons envisagé leurs possibilités d'identification et de détermination du taux de pureté par des méthodes thermoanalytiques: thermomicroscopie, thermogravimétrie, analyse calorimétrique différentielle et mesure de la transparence.

## PARTIE EXPERIMENTALE

*Appareils*

Les appareils utilisés ont été décrits dans la première partie de ce travail [8].

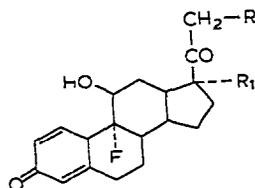
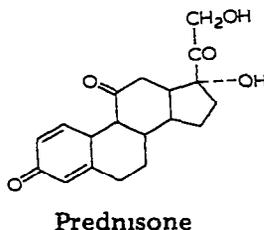
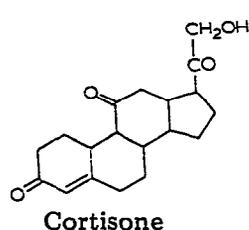
*Conditions opératoires*

Les conditions opératoires indiquées antérieurement [8] ont été retenues. Cependant en ce qui concerne la détermination du taux de pureté les conditions opératoires diffèrent par suite de l'utilisation d'une vitesse de chauffage de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . En analyse thermogravimétrique le protocole opératoire (prise d'essai, sensibilité) figure dans les légendes.

## RESULTATS

*Réactifs*

La prednisone  $\times$ , 17-21 dihydroxy pregna-1,4-diène 3, 11, 20, trione, ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ ), de poids moléculaire 358,44, poudre blanche pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et le chloroforme, figure à la Pharmacopée Française, IX Edition. Ce composé signalé jusqu'à présent comme monomorphe, forme des solvates avec l'eau et le chloroforme dans des proportions de 17 ou 25,25% selon les auteurs [5,7]. Après avoir préparé ce



Bétaméthasone

 $\text{R}_1 = \text{OH}$ 

Acétate de bétaméthasone

 $\text{R}_1 = \text{OH}$  $\text{R} = \text{OOC}-\text{CH}_3$ Dipropionate de bétaméthasone  $\text{R}=\text{R}_1 = \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 

\* Nous devons ce produit à l'obligeance du Laboratoire Organon (référence SV 62).

solvate nous en avons effectué l'étude thermogravimétrique et calorimétrique différentielle.

L'acétate de bétaméthasone \*  $C_{24}H_{31}FO_6$  de poids moléculaire 433,96, (9 fluoro-16 $\beta$  trihydroxy 16 méthylpregna 1-4 diène -3, 20 dione 21 acétate) se présente sous forme d'une poudre blanche. Ce composé existe au moins sous deux formes polymorphes, I et II, cette dernière étant la modification cristalline utilisée en thérapeutique.

Le dipropionate de bétaméthasone \*  $C_{27}H_{34}FO_7$ , de poids moléculaire 503,98 (9 fluoro-16 $\beta$  méthylprednisolone 17-21, dipropionate) se présente sous forme d'une poudre blanche. Ces deux dérivés de la bétaméthasone figurent à la Pharmacopée Américaine U.S.P., XX Edition.

### Identification

*Examen thermomicroscopique.* Au cours du chauffage de la prednisone aucune transformation solide solide n'est observée; au voisinage de la température de fusion, 235°C, apparait une décomposition rendant impossible l'étude du fondu. Dans ces conditions les températures de fusion eutectique présentent un intérêt particulier, constituant un critère d'identification (Tableau 1).

L'acétate de bétaméthasone I ne présente pas de changement de phase avant la fusion, 208,6°C; une solidification vitreuse se produit par refroidissement, la recristallisation en sphérulites ( $T_f = 209,0^\circ C$ ) se manifestant à 90°C.

L'acétate de bétaméthasone II ( $T_f = 166,2^\circ C$ ) révèle dès 160°C un début de transformation sous forme de sphérulites dont la croissance s'effectue dans le fondu de la forme II; ces sphérulites fondent à 209,0°C.

Dans le cas du dipropionate de bétaméthasone ( $T_f = 174,8^\circ C$ ) aucun changement de phase solide solide n'apparait au cours du chauffage; la recristallisation de la substance fondue s'effectue lentement à 140°C sous forme de prismes au cours d'un deuxième traitement thermique. Les températures de fusion eutectiques des composés étudiés sont rapportées dans le Tableau 1.

*Analyse thermogravimétrique.* Les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique (Figs. 1 et 2) sont consignés dans le Tableau 2. Le solvate

TABLEAU 1

Températures de fusion en °C des eutectiques de la prednisone, de l'acétate de bétaméthasone I et II et du dipropionate de bétaméthasone avec le salophène, le dicyandiamide et le benzanilide (les valeurs entre parenthèses par Kuhnert-Brandstatter et coll. [1-7])

	Salophène	Dicyandiamide	Benzanilide
Prednisone	174,7 (175)	181,7 (182)	
Acétate de bétaméthasone	I (161) II 133,0 (131)	(173)	
Dipropionate de bétaméthasone	131,5 (—)	140,0 (138)	148,5 (—)

\* Nous devons ces produits à l'obligeance du Laboratoire Unilabo.

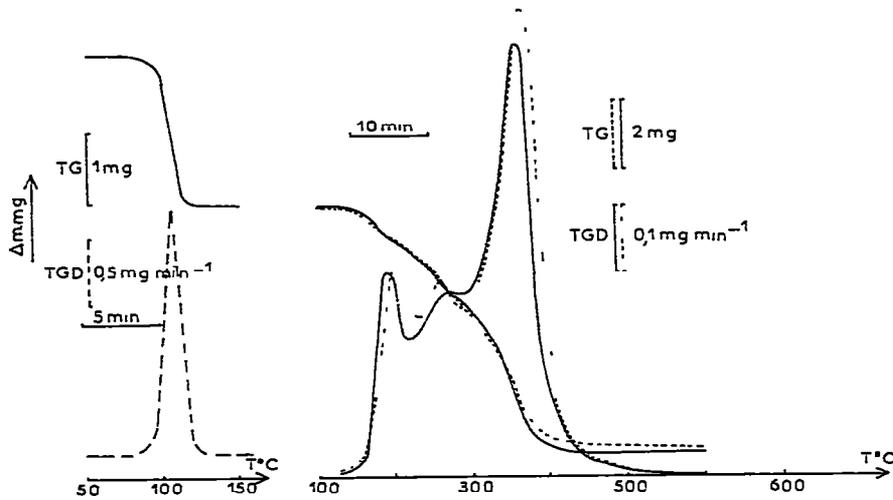


Fig. 1. Courbes thermogravimétriques (TG) et dérivées (TGD). Prednisone solvatée (—): désolvatation, prise d'essai 8,60 mg; décomposition, prise d'essai 12,00 mg. Prednisone (---): décomposition, prise d'essai 9,00 mg.

prednisone—chloroforme que nous avons préparé par recristallisation dans le chloroforme renferme 25% de solvant correspondant à la composition moléculaire 1—1.

La perte de poids exprimée en % et en mole ainsi que la vitesse de désolvatation sont indiquées dans le Tableau 2. Le départ du solvant s'effectue en un seul stade. La décomposition thermique de la prednisone s'effectue en trois stades (Fig. 1) dont les vitesses de décomposition (Tableau 2) ont été déterminées à partir des courbes dérivées.

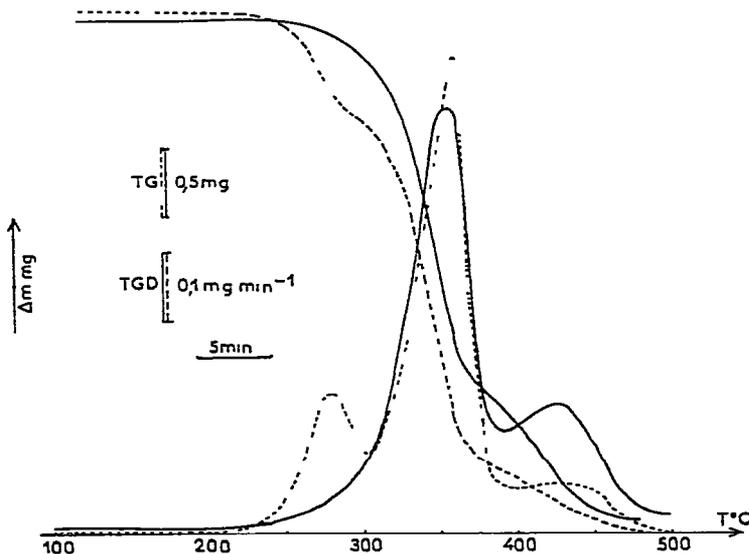


Fig. 2. Courbes thermogravimétriques (TG) et dérivées (TGD). Acétate de bétaméthasone (—): prise d'essai 4,15 mg. Dipropionate de bétaméthasone (---): prise d'essai 4,15 mg.

TABLEAU 2

Résultats de l'analyse thermogravimétrique de la prednisone solvatée ou non, de l'acétate de bétaméthasone et du dipropionate de bétaméthasone

	Désolvatation				Décomposition					
	Perte de poids	Températures (°C)		Vitesse (mg min <sup>-1</sup> )	Températures (°C)		Vitesse (mg min <sup>-1</sup> )			
		%	Mole		Début	Fin	Début	Fin	1	2
Prednisone solvatée	25	11	70	130	1,80	230	570	1,62	0,27	0,61
Prednisone						230	570	1,60	0,28	0,65
Acétate de bétaméthasone						237	495		0,61	0,16
Dipropionate de bétaméthasone						200	505	0,21	0,70	0,08

Pour des teneurs en prednisone identiques, dans des conditions opératoires semblables, les résultats obtenus pour le solvate et pour le principe actif non solvaté sont comparables. Après perte de solvant la forme cristalline est identique comme l'a indiqué Mesley [9] d'après une étude par IR et par diffraction X. L'allure de la courbe de désolvatation et de la courbe dérivée indiquerait selon Mesley que ce solvate serait un composé d'inclusion de type clathrate.

Selon la nature et le nombre des fonctions hydroxyles estérifiées, des modifications (Fig. 2) apparaissent lors de la décomposition des dérivés de la bétaméthasone; en particulier le premier stade de décomposition n'est pas observé dans le cas de l'acétate de bétaméthasone dans les conditions opératoires retenues, les stades 2 et 3 apparaissant à la même température. Les vitesses diffèrent pour des prises d'essai comparables dans le cas du stade 3 (Tableau 2).

Les possibilités d'estimation du propionate de bétaméthasone en présence d'acétate peuvent être envisagées. L'analyse thermogravimétrique présente un intérêt analytique dans le domaine du médicament [10].

*Analyse calorimétrique différentielle.* La courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la prednisone indique deux accidents endothermiques (Fig. 3), l'un résultant de la fusion, l'autre faible apparaissant à la température de début de décomposition indiquée par thermogravimétrie; il pourrait donc être en relation avec la décomposition de ce principe actif. En conséquence l'étude thermoanalytique de la prednisone est limitée par sa décomposition avant la fin de fusion.

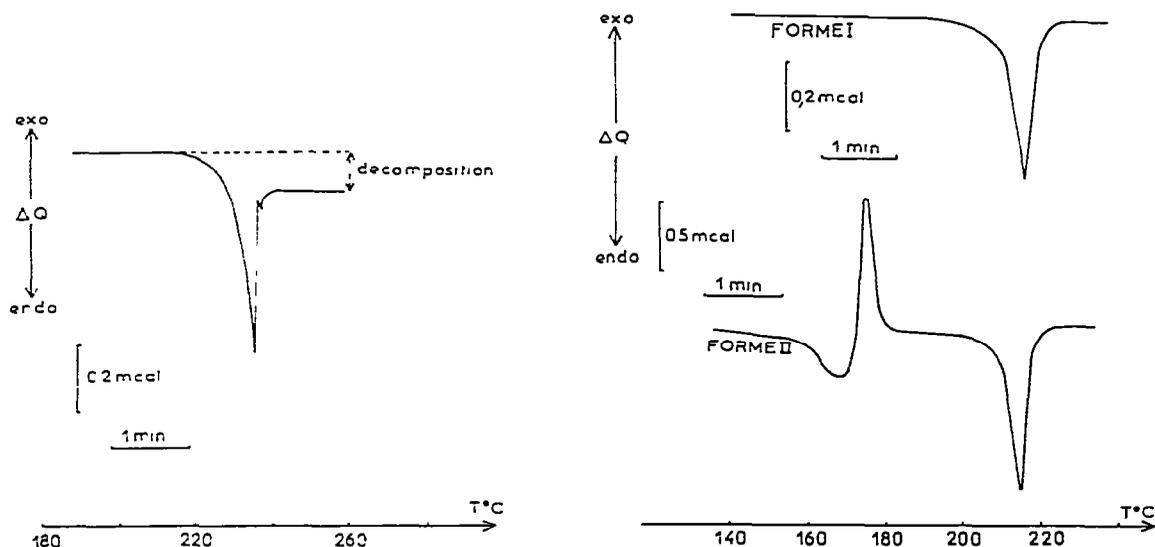


Fig. 3. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle de la prednisone. Conditions expérimentales: prise d'essai 1,57 mg; vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle de l'acétate de bétaméthasone I et II. Conditions expérimentales: prises d'essai forme I 2,30 mg, forme II 1,00 mg; vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

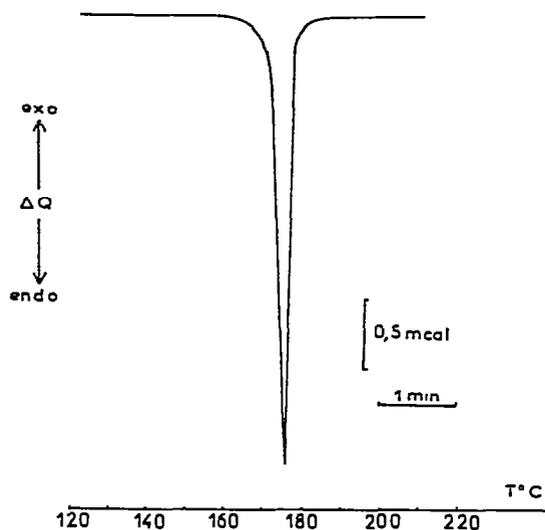


Fig. 5. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle du dipropionate de bétaméthasone. Conditions expérimentales: prise d'essai 2,33 mg; vitesse de chauffage  $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

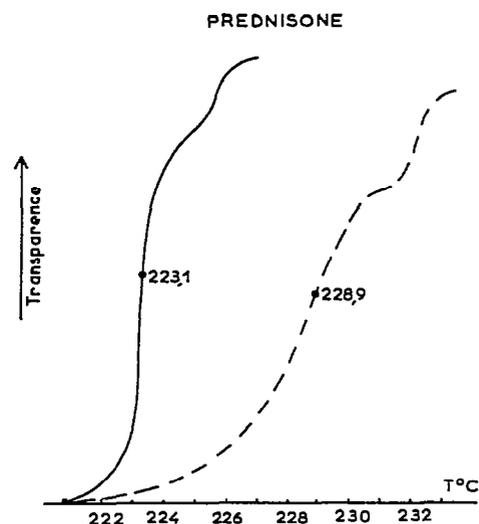


Fig. 6. Cinétique de fusion de la prednisone. Conditions expérimentales:  $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (—),  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (- - -), température de départ  $T_d = T_f - 10$ .

En ce qui concerne l'acétate de bétaméthasone I un seul accident endothermique apparaît à  $209^{\circ}\text{C}$ ; dans le cas de la forme II sont observés deux pics endothermiques, l'un à  $166^{\circ}\text{C}$ , l'autre à  $209^{\circ}\text{C}$  et un pic exothermique à  $170^{\circ}\text{C}$  (Fig. 4). Les deux formes sont facilement identifiées par analyse calorimétrique différentielle. La modification II étant la seule utilisée en thérapeutique, il semble intéressant de pouvoir la déceler et l'évaluer en présence de la forme I. Compte tenu de la reproductibilité des courbes, de l'exothermicité importante au cours de la recristallisation de la forme I, il paraît possible d'envisager par exemple la mesure de la hauteur de ce pic comparativement à un échantillon de référence.

La courbe donnée par le dipropionate de bétaméthasone révèle un seul accident endothermique, la fusion à  $175^{\circ}\text{C}$  (Fig. 5). Lors des différents cycles de chauffage et de refroidissement il ne nous a pas été possible d'obtenir la recristallisation du produit. Par suite la détermination de sa pureté par analyse calorimétrique différentielle ne peut être envisagée que lors du premier traitement thermique de ce composé.

*Mesure de la transparence.* La décomposition de la prednisone se produisant dans son domaine de fusion seules les vitesses de chauffage de 2 et  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  ont été retenues.

La température de fusion est modifiée par la température de départ et par la vitesse de chauffage (Tableau 3); le domaine de fusion (Tableau 4, Fig. 6) étant important ce principe actif peut être classé dans le groupe III de Vergnon et Drevon [11], résultat en accord avec les travaux antérieurs. La température de fusion ne constitue ni un critère d'identification ni de pureté. La courbe en fonction de la transparence présente un accident à  $230^{\circ}\text{C}$  attri-

TABLEAU 3  
Températures de fusion de la prednisone, de l'acétate de bétaméthasone I et II et du dipropionate de bétaméthasone

	Vitesse de chauffage (°C min <sup>-1</sup> )	T <sub>0</sub> = T <sub>f</sub> - 5		T <sub>0</sub> = T <sub>f</sub> - 10	
		A	B	A	B
Prednisone	2	224,74 ± 0,56	223,54 ± 0,64	221,76 ± 0,71	222,26 ± 0,31
	10			230,48 ± 1,33	230,02 ± 2,73
Acétate de bétaméthasone (II)	1	156,04 ± 0,89	156,10 ± 0,45	154,70 ± 0,23	155,14 ± 0,20
	10			164,22 ± 0,69	164,14 ± 1,07
Acétate de bétaméthasone (I)	1	203,08 ± 1,09	203,12 ± 0,77	202,88 ± 0,67	202,96 ± 0,74
	2			205,06 ± 0,48	206,06 ± 0,51
	10			209,50 ± 0,60	210,03 ± 0,65
Dipropionate de bétaméthasone	1	174,58 ± 0,52	174,62 ± 0,61	175,08 ± 0,28	174,54 ± 0,33
	2			175,04 ± 0,50	175,04 ± 0,55
	10			175,42 ± 0,77	175,94 ± 0,63

A, Lues par affichage automatique.

B, Déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion.

TABLEAU 4

Intervalle de fusion de la prednisonne, de l'acétate de bétaméthasone I et du dipropionate de bétaméthasone

	Vitesse de chauffage ( $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ )	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Prednisonne	2	$3,00 \pm 1,25$	$4,60 \pm 0,97$
	10		$11,14 \pm 1,14$
Acétate de bétaméthasone (I)	1	$5,78 \pm 1,71$	$7,56 \pm 0,28$
	2	$6,78 \pm 0,76$	$7,44 \pm 0,51$
Dipropionate de bétaméthasone	1	$5,74 \pm 0,64$	$6,70 \pm 0,35$
	2		$7,22 \pm 0,37$
	10		$8,32 \pm 0,65$

buable à la décomposition d'après les résultats de l'analyse thermogravimétrique.

La température de fusion de l'acétate de bétaméthasone I n'est pas influencée par la température de départ mais par la vitesse de chauffage (Tableau 3); l'intervalle de fusion est élevé même pour des vitesses de chauffage de 1 et  $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (Fig. 7, Tableau 4). Pour ce composé, classé dans le

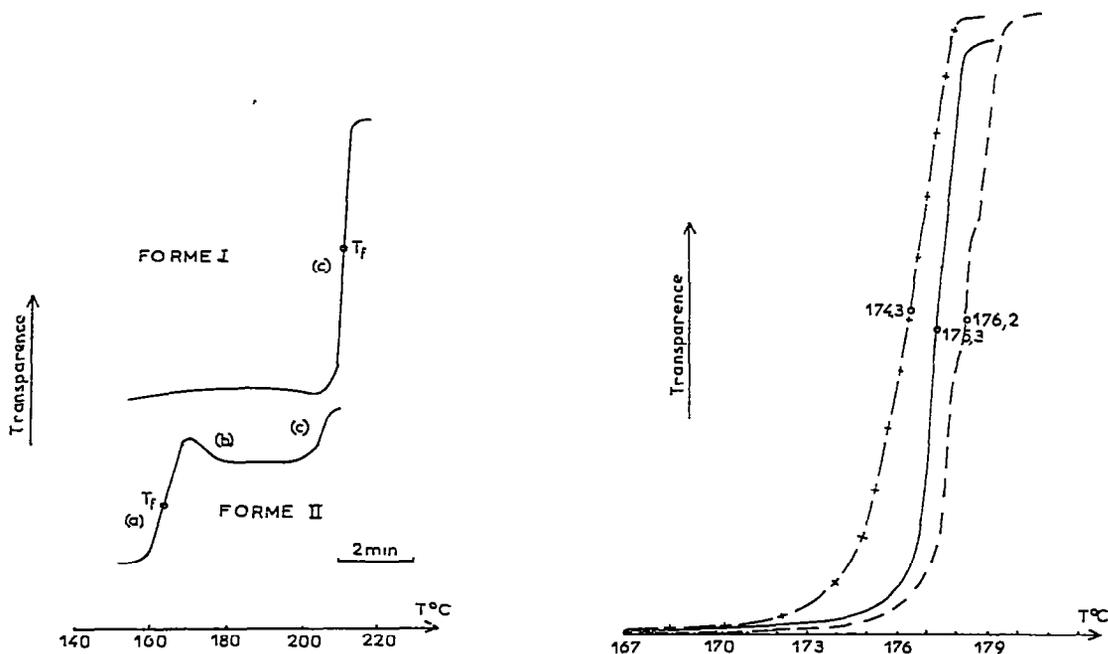


Fig. 7. Cinétique de fusion de l'acétate de bétaméthasone I et II. Conditions expérimentales: vitesse de chauffage  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; température de départ  $150^{\circ}\text{C}$ . (a) Fusion de la forme II; (b) recrystallisation de la forme I; (c) fusion de la forme I.

Fig. 8. Cinétique de fusion du dipropionate de bétaméthasone. Conditions expérimentales: vitesse de chauffage  $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (+ - + - +),  $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (—),  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  (· - · - ·); température de départ  $T_d = T_f - 10$ .

groupe II de Vergnon et Drevon la température de fusion ne constitue qu'un critère d'identification à condition de préciser le protocole opératoire.

Dans le cas de l'acétate de bétaméthasone II, la fin de fusion et la recristallisation intervenant simultanément, le domaine de fusion ne peut être évalué et la température de fusion déterminée avec précision (Fig. 7, Tableaux 3 et 4). Par mesure de la transparence comme par analyse calorimétrique différentielle les formes I et II de l'acétate de bétaméthasone sont identifiées (Fig. 7).

En ce qui concerne le dipropionate de bétaméthasone (Fig. 8, Tableau 4), la température de fusion n'est pas modifiée par la température de départ mais par la vitesse de chauffage; cependant l'intervalle de fusion important rend difficile le classement dans le groupe I ou II proposé par Vergnon et Drevon [11]. Ce composé pourrait se situer dans un groupe intermédiaire.

Dans le cas des dérivés de la cortisone estérifiés en 21 la température de départ n'influe pas sur la température de fusion [12]; en ce qui concerne les dérivés de la bétaméthasone ce phénomène se retrouve lors de l'estérification des hydroxyles en 17 et 21 (dipropionate de bétaméthasone).

#### Détermination de la pureté

Parmi les dérivés de la cortisone dont le comportement thermique a été étudié l'application de l'analyse calorimétrique différentielle à la détermination du taux de pureté peut être envisagée valablement dans le cas du dipropionate de bétaméthasone. En effet si la stabilité thermique est l'un des facteurs dont l'importance est bien connue, par contre celle du polymorphisme l'est beaucoup moins. L'acétate de bétaméthasone II présente la particularité de se transformer en la modification I dans son domaine de fusion.

Les résultats d'une manipulation réalisée sur une prise d'essai de 3,01 mg

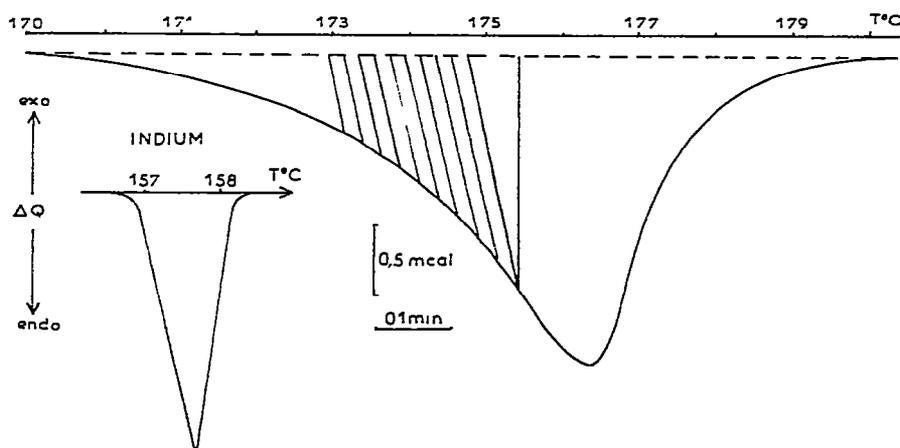


Fig. 9. Courbe de fusion de dipropionate de bétaméthasone par analyse calorimétrique différentielle. Conditions expérimentales: prise d'essai 3,01 mg; vitesse de chauffage  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; base de temps  $0,1 \text{ min pouce}^{-1}$ ; indium prise d'essai 3,77 mg.

TABLEAU 5

Température de fusion en fonction de  $1/F$ , inverse de la fraction de dipropionate de bétaméthasone

$1/F$	Températures de fusion (°C) après correction	$1/F$ après linéarisation
2,19	174,77	2,04
2,75	174,65	2,47
3,20	174,55	2,81
3,89	174,45	3,24
4,21	174,37	3,50
4,52	174,30	3,75
4,90	174,24	3,92
5,39	174,17	4,23
5,87	174,12	4,49
6,75	174,00	4,95
7,57	173,90	5,34

TABLEAU 6

Taux de pureté de l'échantillon de dipropionate de bétaméthasone déterminé par analyse calorimétrique différentielle

$x_i$ (%)	$ x_i - \bar{x} $ $\times 10^2$	$(x_i - \bar{x})^2$ $\times 10^4$
99,13	13	169
99,06	20	400
99,34	8	64
99,57	31	961
99,20	6	36
$\bar{x}_1 = 99,26 \pm 0,25$		

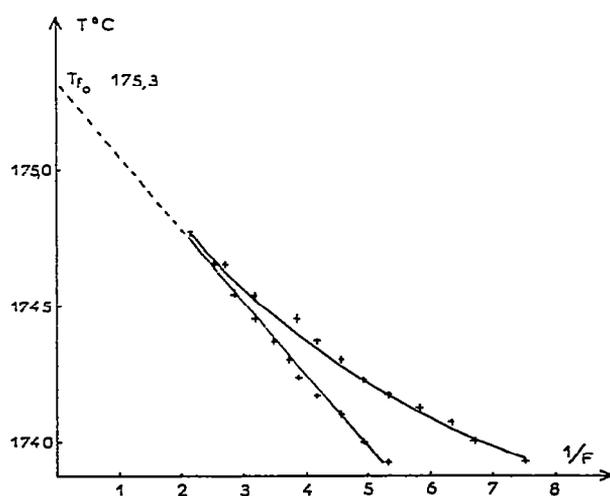


Fig. 10. Courbes représentant les températures de fusion en degrés Celsius en fonction de l'inverse de la fraction de dipropionate de bétaméthasone fondue.

TABLEAU 7

Valeurs de l'enthalpie et de l'entropie de fusion: résultats moyens, intervalles de confiance du dipropionate de bétaméthasone

$\Delta H_f$ (cal mole <sup>-1</sup> )	$ \Delta H_f - \overline{\Delta H_f} $	$(\Delta H_f - \overline{\Delta H_f})^2$
7374	25	625
7318	31	961
7441	92	8464
7112	237	56 169
7502	153	23 409
$\overline{\Delta H_f} = 7349 \pm 186$ cal mole <sup>-1</sup>		
$\overline{\Delta S} = 16,40 \pm 0,41$ cal mole <sup>-1</sup> deg <sup>-1</sup>		

de dipropionate de bétaméthasone sont donnés à titre d'exemple. La courbe de fusion et les diverses fractions de fondu sont représentées (Fig. 9) ainsi que la courbe de référence de l'indium. La ligne incurvée obtenue en joignant les points représentatifs des valeurs de  $1/F$  en fonction de la température (Tableau 5) est linéarisée (Fig. 10). Connaissant la pente de la droite 0,47, l'enthalpie de fusion 7374 cal mole<sup>-1</sup>, la température de fusion 175,3°C soit 448,3 K permettent d'évaluer la fraction molaire d'impureté:  $x_2 = 0,0087$ . Le taux de pureté est de 99,13%

Les déterminations effectuées sur cinq prises d'essai du même échantillon ont donné les résultats consignés dans le Tableau 6. L'intervalle de confiance a été calculé avec un seuil de probabilité choisi à 0,05 près.

#### *Enthalpie et entropie de fusion*

Les résultats moyens calculés à partir de cinq déterminations effectuées sur le même échantillon sont indiqués dans le Tableau 7.

#### CONCLUSION

L'étude thermoanalytique nous a permis de confirmer l'existence d'un solvate chloroforme prednisone 1-1 d'en déterminer la température et la vitesse de désolvatation dans des conditions opératoires bien définies.

Les deux modifications cristallines d'acétate de bétaméthasone ont été identifiées par les différentes méthodes mises en oeuvre, thermomicroscopie, analyse calorimétrique différentielle et par mesure de la transparence; compte tenu de la reproductibilité de l'analyse calorimétrique différentielle, la présence de la forme I peut être connue en étudiant comparativement des échantillons de référence de chacune des deux formes. En ce qui concerne le dipropionate de bétaméthasone il n'a pas été décelé de formes polymorphes dans les conditions expérimentales retenues.

L'analyse thermogravimétrique met en évidence différents stades de décomposition pour chacun des trois principes actifs étudiés. Les tempéra-

tures de début et de fin de décomposition ont été précisées et les vitesses de décomposition déterminées à partir des courbes dérivées. Le protocole opératoire étant précisé, l'excellente reproductibilité des courbes d'analyse thermogravimétrique permet d'identifier un principe actif. Son intérêt dans le domaine du médicament a été indiqué.

Les dérivés de la testostérone se décomposent en un seul stade comme nous l'avons montré dans la première partie de ce travail et ceux de la cortisone en présentent plusieurs.

La stabilité thermique des dérivés de la testostérone étudiés permet d'en déterminer le taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle; en ce qui concerne les dérivés de la cortisone seul le dipropionate de bétaméthasone est apparu justiciable d'une méthode thermométrique pour l'évaluation du taux de pureté.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. Kuhnert-Brandstätter, E. Junger et A. Kofler, *Microchem. J.*, 9 (1965) 105.
- 2 M. Kuhnert-Brandstätter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, International Series of Monographs in Analytical Chemistry, Vol. 45, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 3 R.J. Mesley, *Spectrochim. Acta*, 22 (1966) 889.
- 4 M. Kuhnert-Brandstätter et P. Gasser, *Microchem. J.*, 16 (1971) 590.
- 5 J.A. Biles, *J. Pharm. Sci.*, 50 (1961) 464.
- 6 M. Kuhnert-Brandstätter, *Pharm. Ind.*, 39 (1977) 377.
- 7 M. Kuhnert-Brandstätter, P. Gasser, P.D. Lark, R. Linder et G. Kramer, *Microchem. J.*, 17 (1972) 719.
- 8 A. Chauvet, R. Perrier et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 43 (1980) 161.
- 9 R.J. Mesley, *Chem. Ind.*, 11 (1965) 1595.
- 10 A. Radecki et M. Wesolowski, *J. Therm. Anal.*, 17 (1) (1979) 73.
- 11 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 544.
- 12 P. Vergnon et B. Drevon, *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon*, 15 (4) (1971) 119.