

ETUDE THERMOANALYTIQUE DE QUELQUES STEROIDES. IV. PREDNISOLONE ET DERIVES

G. DE MAURY, A. CHAUVET, A. TEROL et J. MASSE *

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, 34060 Montpellier (France)

(Reçu le 20 juin 1985)

ABSTRACT

We have studied the thermal behaviour of prednisolone (a), prednisolone acetate (b), and prednisolone *meta*-sulfobenzoate (c), and defined the crystal form and the thermal stability. After recrystallization in several solvents under known temperature and pressure conditions the thermoanalytical study of samples has confirmed and shown new polymorphs for (a), found polymorphs for (b), and pseudopolymorphs for (c). (a) polymorphs are: I ($T_f = 230-236^\circ\text{C}$), II ($T_f = 220-227^\circ\text{C}$), III ($T_f = 217^\circ\text{C}$), three forms (A, B, C) with transitions and one solvate; x-ray diffraction study has confirmed the differential scanning calorimetry. (b) polymorphs are: I ($T_f = 231-235^\circ\text{C}$), II ($T_f = 227-230^\circ\text{C}$), III ($T_f = 217-221^\circ\text{C}$) and one solvate. For (c) we have found four solvates.

A dissolution kinetic study completes the thermoanalytical results in relation to bioavailability.

RESUME

Nous avons étudié le comportement thermique de la prednisolone (a), de l'acétate de prednisolone (b), et du *meta*-sulfobenzoate de prednisolone (c), défini la forme cristalline et la stabilité thermique. Après recristallisation dans divers solvants dans des conditions de température et de pression précisées, l'étude thermoanalytique des échantillons a permis de confirmer le polymorphisme de (a), de mettre en évidence de nouvelles formes polymorphes de (a), et de déceler le polymorphisme de (b), le pseudopolymorphisme de (c).

Les variétés polymorphes de (a) sont désignées par: forme I ($T_f = 230-236^\circ\text{C}$), forme II ($T_f = 220-227^\circ\text{C}$), forme III ($T_f = 217^\circ\text{C}$). Nous avons décelé trois formes (A, B, C) présentant des transformations ainsi qu'un solvate; une étude par diffraction X a confirmé l'analyse calorimétrique différentielle. Pour (b) nous avons mis en évidence trois formes: forme I ($T_f = 231-235^\circ\text{C}$), forme II ($T_f = 227-230^\circ\text{C}$), forme III ($T_f = 217-221^\circ\text{C}$), ainsi qu'un solvate. Pour (c) quatre solvates ont été mis en évidence.

Une étude de cinétique de dissolution est en cours complétant les résultats thermoanalytiques en relation avec la biodisponibilité.

* Avec la collaboration technique de B. Pauvert et R. Albinet.

INTRODUCTION

Poursuivant nos recherches sur le comportement thermique des stéroïdes [1], nous rapportons présentement les résultats relatifs aux stéroïdes de la série de la prednisolone.

En effet, le comportement thermique constitue une identification de la forme cristalline et permet de déceler le polymorphisme.

La mise en évidence de ce phénomène contribue à orienter éventuellement la recherche et l'obtention de la forme cristalline dont l'activité thérapeutique est la plus grande.

Etant donné le point de fusion élevé de ces substances et la décomposition avant ou pendant la fusion, il n'a pas été possible de déterminer les taux de pureté par les différentes méthodes thermoanalytiques décrites antérieurement [2]. Compte tenu de l'instabilité thermique au voisinage de la fusion, les principes actifs ne peuvent être soumis à des cycles de chauffage-refroidissement après fusion.

Par la suite nous avons cherché à déceler l'existence de formes polymorphiques par recristallisation dans différents solvants.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé: l'analyseur thermique différentiel DuPont de Nemours 990 avec les modules pour analyse calorimétrique différentielle dont le principe a été décrit par Baxter [3] et pour analyse thermogravimétrique (module 915); l'appareil Mettler à détermination automatique de la température de fusion [4] composé du four FP 51, du programmeur FP 5 et de l'enregistreur GA II; le système d'analyse thermique FP 800 Mettler relié à un microordinateur EPSON HX 20 permettant d'évaluer les domaines de fusion, de transformation, de recristallisation et les enthalpies correspondantes [1]; l'appareillage C.G.R. Sigma 80, raie Cu α , I, 54051 Å à monochromateur pour la diffraction X.

Conditions opératoires

Pour l'examen thermogravimétrique, la sensibilité choisie est 1 mg par pouce pour la courbe TG et 0,2 ou 0,5 mg min⁻¹ pouce⁻¹ pour la courbe TGD.

La température de fusion eutectique des échantillons est déterminée avec des substances de référence, par homogénéisation entre lame et lamelle [5,6]; cette manipulation est réalisée avec quelques dixièmes de milligramme de produit.

En analyse calorimétrique différentielle, les prises d'essai sont de l'ordre du milligramme, la vitesse de chauffage de $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$, la sensibilité variant selon l'appareillage utilisé.

Les mesures de la température et la cinétique de fusion par mesure de la transparence à l'aide de l'appareil Mettler sont effectuées en tube capillaire. Les températures de fusion sont lues par affichage direct (A) et déterminées à partir de la courbe de fusion (B) pour des vitesses de chauffage programmées de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, le chauffage débutant à des températures inférieures de 5°C ($T_d = T_f - 5$) ou de 10°C ($T_d = T_f - 10$) de celle de la température de fusion du produit; la vitesse de $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ne peut être utilisée pour ces composés en raison de leur décomposition.

Pour l'étude spectrale, les cristaux obtenus par recristallisation sont triturés au mortier, passés au tamis, puis soumis au rayonnement X.

Réactifs

La prednisolone, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (pregnadiene $\Delta\text{I-4}$, II $\beta\text{-17}\alpha\text{-21}$ -triol-3,20-dione) de poids moléculaire 360,44 se présente sous la forme d'une poudre blanche très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, soluble dans le méthanol et le dioxanne.

L'acétate de prednisolone $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (pregnadiene $\Delta\text{I-4}$, II $\beta\text{-17}\alpha\text{-diol-3,20-dione-acétate-21}$) de poids moléculaire 402,50 est une poudre cristalline blanche, inodore, très peu soluble dans l'éthanol, l'acétone, le chloroforme, l'éther, insoluble dans l'eau.

Le métasulfobenzoate de prednisolone, $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_9\text{S}$ (pregnadiene $\Delta\text{I-4}$, II $\beta\text{-17}\alpha\text{-diol-3,20-dione-sulfonate-3-benzoate-21}$), de poids molaire 543,10 se présente sous forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et l'éthanol.

Indépendamment des produits commerciaux, nous avons effectué une étude thermoanalytique des produits de recristallisation de ces trois principes actifs dans différents solvants (acétone, éthanol, méthanol, chloroforme, acétate d'éthyle, dioxanne), à la pression atmosphérique, sous pression réduite et au bain-marie.

RESULTATS

Produits commerciaux

Analyse thermogravimétrique

La stabilité thermique et la cinétique de décomposition ont été déterminées pour chacun des composés (Tableau 1).

L'examen des courbes thermogravimétriques met en évidence la nature

TABLEAU 1

Résultats de l'examen thermogravimétrique des échantillons commerciaux de prednisolone, d'acétate et de *méta*-sulfobenzoate de prednisolone

Composés	Prises d'essai (mg)	Stades	Température (°C)		Vitesse de décomposition (mg min ⁻¹)
			début	fin	
Prednisolone hydraté	6,90	désolvatation			
		1	40	120	0,25
		décomposition			
		1	210	270	0,28
		2	270	375	0,60
		3	375	520	0,35
Prednisolone anhydre	7,50	1	205	270	0,27
		2	270	375	0,40
		3	375	520	0,46
Acétate de prednisolone	7,50	1	235	390	0,57
		2	390	440	0,40
<i>méta</i> -Sulfobenzoate de prednisolone	6,50	désolvatation			
		1	50	90	0,06
		2	245	275	0,30
		décomposition			
		1	275	355	0,21
		2	375	480	0,14
		3	480	580	0,24

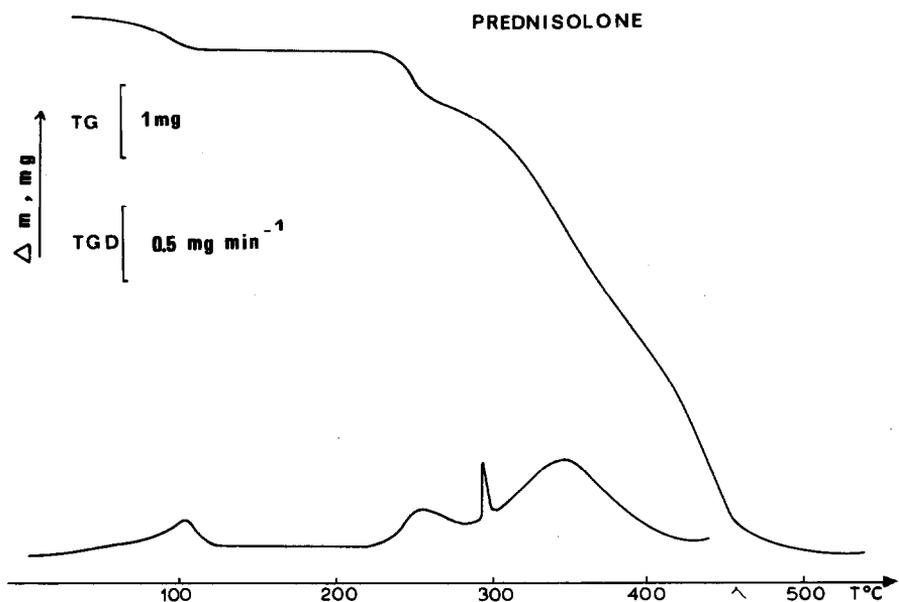


Fig. 1. Courbes thermogravimétrique (TG) et thermogravimétrique dérivée (TGD) de la prednisolone commerciale. Prise d'essai: 7,5 mg; perte de poids: 1 mg pouce⁻¹ (TG). Vitesse de perte de poids: 0,5 mg min⁻¹ pouce⁻¹ (TGD).

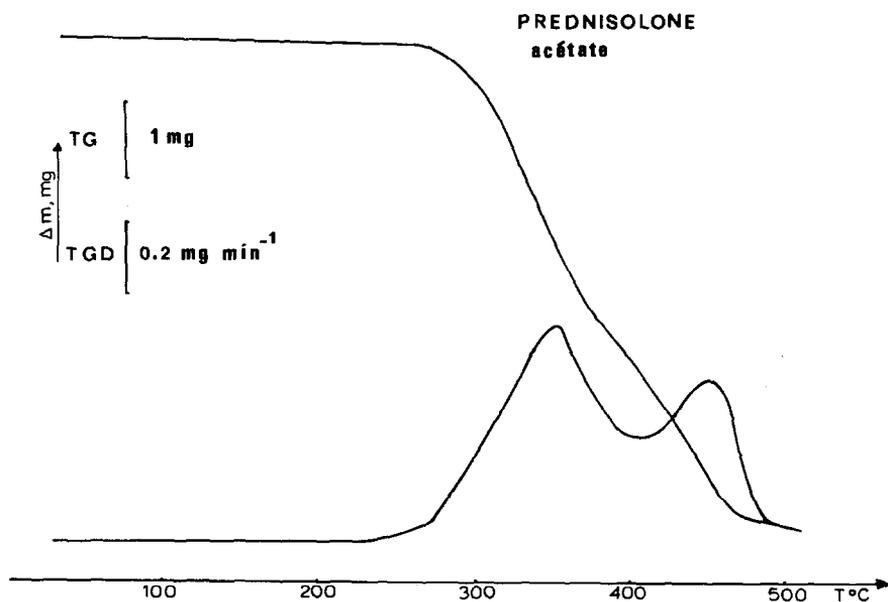


Fig. 2. Courbes (TG) et (TGD) de l'acétate de prednisolone. Prise d'essai: 7,0 mg; perte de poids: 1 mg pouce⁻¹ (TG). Vitesse de perte de poids: 0,2 mg min⁻¹ pouce⁻¹ (TGD).

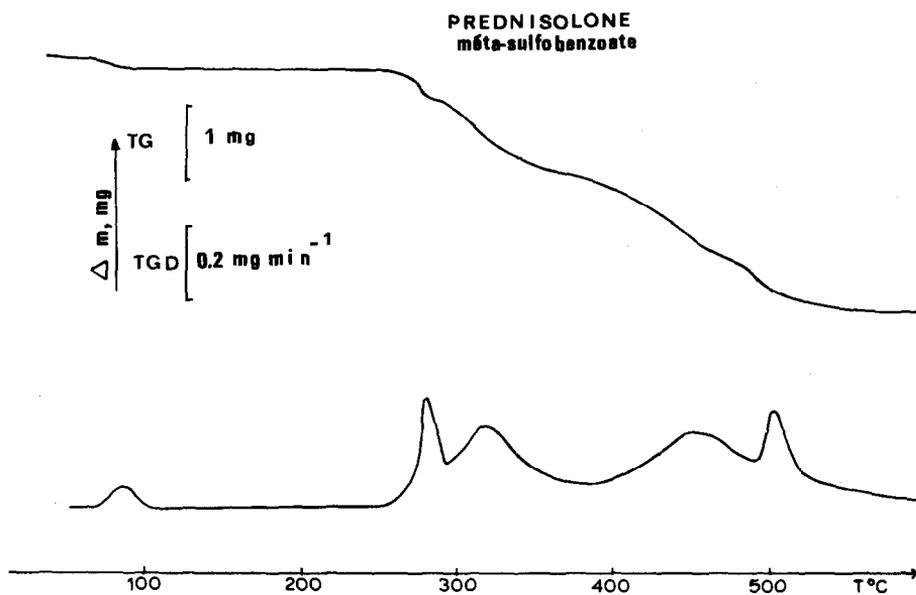


Fig. 3. Courbes (TG) et (TGD) du *mé*ta-sulfo benzoate de prednisolone. Prise d'essai: 7,7 mg; perte de poids: 1 mg pouce⁻¹ (TG). Vitesse de perte de poids: 0,2 mg min⁻¹ pouce⁻¹ (TGD).

solvatée de la prednisolone et du *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone ainsi que trois stades de décomposition. Cependant les températures de début de décomposition différent (Tableau 1, Figs. 1–3).

L'acétate de prednisolone ne présente pas de perte de solvant et se décompose en deux stades (Tableau 1, Fig. 2).

Ces trois principes actifs présentent des températures de début de décomposition inférieures à celles de la fusion; cette donnée doit être prise en considération car elle limite les possibilités d'étude thermoanalytique. En particulier les cycles de chauffage–refroidissement après fusion et l'évaluation du taux de pureté par analyse calorimétrique différentielle ne peuvent être envisagés.

Examen thermomicroscopique

Prednisolone commerciale. Lors du chauffage programmé entre lame et lamelle de la prednisolone, apparaissent vers 200°C, des gouttelettes avec formation de bulles de gaz; la préparation prend alors une coloration brunâtre ($T_f = 231^\circ\text{C}$).

Pour mettre en évidence la perte de solvant, nous avons utilisé une préparation entourée d'un film d'huile de silicone. Le chauffage se fait à la vitesse de $10^\circ\text{C min}^{-1}$. Au voisinage de 109°C, on note la formation de bulles et à 203°C la fusion se produit avec coloration de la préparation [6]. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de formes polymorphes au cours du premier traitement thermique.

L'examen thermomicroscopique de la prednisolone anhydre donne des résultats semblables en ce qui concerne les températures de fusion.

Acétate de prednisolone. L'échantillon est placé entre lame et lamelle. La fusion intervient à 256°C à la vitesse de $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

Après fusion très rapide suivie d'un refroidissement immédiat à température ambiante, nous avons tenté d'observer le produit recristallisé sous forme de prismes irréguliers. Lors du chauffage à la vitesse de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, des aiguilles prismatiques apparaissent au voisinage de 172°C, puis vers 185°C se produit une transformation (progression des prismes en ramage) le début de fusion intervient à 199,7°C et la fin de fusion des prismes à 218°C. Cependant, étant donné l'instabilité thermique, il n'est pas possible de rapporter cette recristallisation au produit initial ou au produit de recristallisation.

Aussi pour déceler le polymorphisme, nous avons réalisé des recristallisations dans différents solvants.

*mé*ta-Sulfobenzoate de prednisolone. Le principe actif placé entre lame et lamelle observé par thermomicroscopie, se présente sous forme de petits batonnets rectangulaires. La vitesse de chauffage est de $10^\circ\text{C min}^{-1}$; à partir de 50°C de nouveaux batonnets et prismes apparaissent.

Entre 100 et 124°C, un départ de solvant est décelé. La fusion se produit à 268°C avec décomposition.

TABLEAU 2

Températures de fusion des eutectiques de la prednisolone, de l'acétate et du *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone décelées par thermomicroscopie

Composés	Résultats	Travaux antérieurs
Prednisolone	Salophène: 175,9	174
	Dicyandiamide: 183,0	182
Acétate de prednisolone	Salophène: 179,6	179
	Dicyandiamide: 197,0	197
<i>mé</i> ta-Sulfobenzoate de prednisolone	Salophène: 184	
	Dicyandiamide: 174,5	

Ces trois principes actifs peuvent être identifiés par leurs températures de fusion eutectique avec des substances de référence (Tableau 2).

Analyse calorimétrique différentielle

Prednisolone. La courbe d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) obtenue lors du premier traitement thermique met en évidence deux accidents endothermiques; le premier lié à la perte de solvant ($T = 110^{\circ}\text{C}$), le deuxième correspondant à la fusion ($T_f = 236^{\circ}\text{C}$) suivie de décomposition (Fig. 4).

Acétate de prednisolone. La courbe ACD montre un seul accident endothermique à 224°C correspondant à la fusion suivie de décomposition (Fig. 5).

*mé*ta-Sulfobenzoate de prednisolone. L'échantillon a été soumis à plusieurs traitements thermiques (Fig. 6):

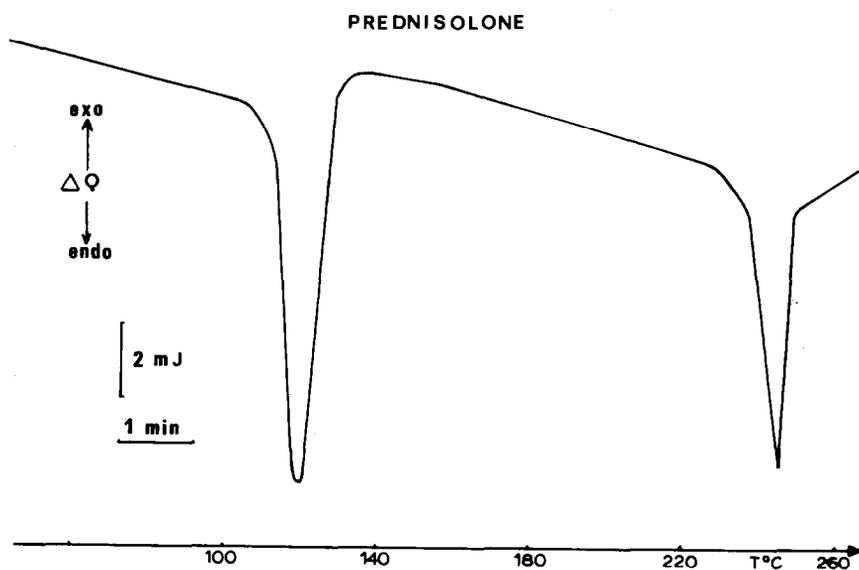


Fig. 4. Courbe d'analyse calorimétrique différentielle (ACD) de la prednisolone commerciale. Prise d'essai: 2,7 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

PREDNISOLONE
acétate

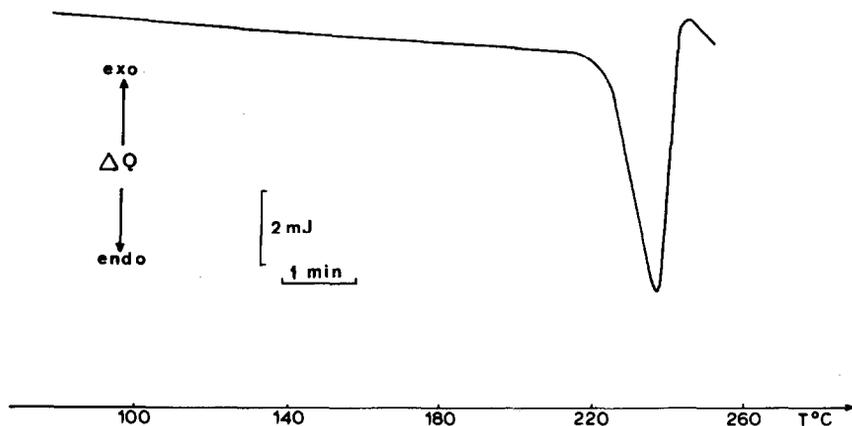


Fig. 5. Courbe ACD de l'acétate de prednisolone. Prise d'essai: 3,1 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

(a) lors du premier traitement thermique, la courbe ACD présente un pic endothermique à 110°C correspondant au départ important de solvant, puis aux alentours de 140°C , on note deux petits accidents endothermiques

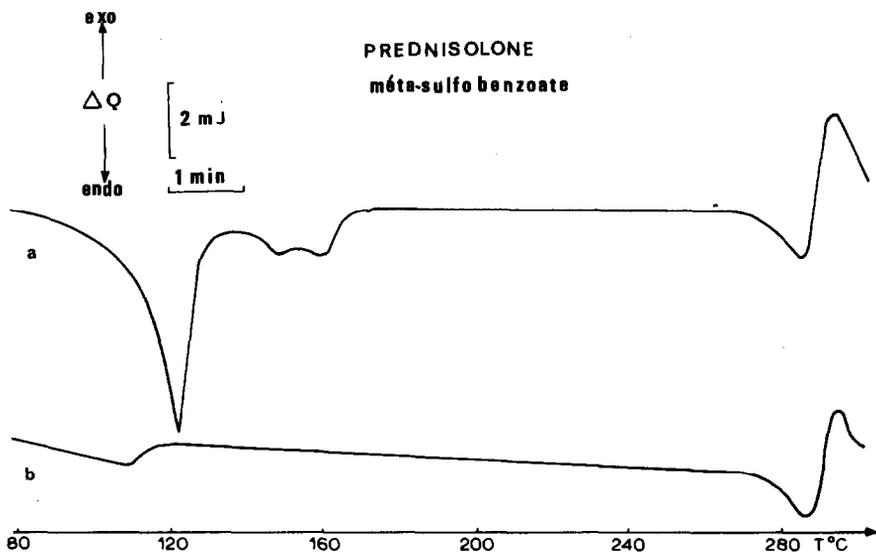


Fig. 6. Courbe ACD du *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone. Prise d'essai: 2,8 mg. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

TABLEAU 3

Températures de fusion de la prednisolone, de l'acétate et du *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone

Composés	Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_0 = T_f - 5$		$T_0 = T_f - 10$	
		A	B	A	B
Prednisolone	2	238,12 ± 0,39	246,84 ± 0,87		
	10	243,38 ± 1,44	244,32 ± 1,99	242,66 ± 0,66	241,16 ± 0,59
Acétate de prednisolone	2	236,46 ± 0,40	235,88 ± 1,48		
	10	241,72 ± 0,71	241,28 ± 0,93	240,32 ± 1,46	237,48 ± 1,95
<i>mé</i> ta-sulfobenzoate de prednisolone	2	263,1 ± 0,03	263,32 ± 0,39		
	10	276,48 ± 0,63	276,96 ± 0,91	271,90 ± 1,00	271,28 ± 0,37

A: lues par affichage automatique.

B: déterminées à partir de l'enregistrement de la courbe de fusion.

(départ plus faible de solvant) et enfin vers 269°C un pic endothermique correspondant au pic de fusion;

(b) après traitement à 120°C pendant dix minutes à l'étuve. La courbe ACD montre un léger accident endothermique (perte de solvant) au voisinage de 100°C, puis un deuxième pic vers 270°C traduisant la fusion suivie de décomposition.

Les courbes ACD de ces trois principes actifs font apparaitre une remontée de la ligne de base après la fusion indiquant la décomposition thermique rendant impossible tout cycle de chauffage-refroidissement.

Température et cinétique de fusion par mesure de la transparence

Nous rapportons les valeurs des températures et des intervalles de fusion dans les conditions précédemment décrites (Tableau 3). La température de départ modifie la température de fusion. Les intervalles de fusion sont très larges (Tableau 4). Le régime de chauffe influence la température de fusion.

TABLEAU 4

Intervalles de fusion de la prednisolone, de l'acétate et du *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone

Composés	Vitesse de chauffage (°C min ⁻¹)	$T_0 = T_f - 5$	$T_0 = T_f - 10$
Prednisolone	2		10,12 ± 1,65
	10	6,68 ± 0,22	8,52 ± 0,85
Acétate de prednisolone	2	7,08 ± 0,95	
	10	8,44 ± 0,99	10,16 ± 1,64
<i>mé</i> ta-Sulfobenzoate de prednisolone	2	3,64 ± 0,98	
	10	8,16 ± 1,15	10,36 ± 1,13

En conséquence, ces trois composés peuvent être classés dans le groupe III de la classification de Vergnon et Drevon [7,8]. La température de fusion constitue un critère d'identité pour toutes les substances considérées, à condition de préciser le protocole opératoire. La décomposition thermique au cours de la fusion se manifeste sur les courbes de cinétique de fusion en fonction de la transparence; elle se traduit par des intervalles de fusion importants.

Produits de recristallisation

Les produits de recristallisation ont été soumis à l'analyse calorimétrique différentielle: les températures et les domaines de fusion (Tableau 5) ont été déterminés. L'examen thermomicroscopique a permis de visualiser les transformations ainsi que le départ de solvant.

Nous avons également effectué une étude par diffraction X.

Prednisolone

Nous avons effectué dans un premier temps des recristallisations dont les conditions opératoires sont comparables à celles retenues par Mesley [9], Kuhnert-Brandstatter [10].

Dans un deuxième temps, nous avons entrepris une série de recristallisations dans des conditions que nous avons choisies.

Une étude spectrale a été réalisée en vue de compléter le travail.

Résultats thermoanalytiques. La forme I a été obtenue dans l'acétate d'éthyle sous pression réduite et dans le chloroforme au bain-marie ($T_f = 230^\circ\text{C}$). La

TABLEAU 5

Domaine de fusion des produits de recristallisation de la prednisolone et de l'acétate de prednisolone (mesurés par l'appareil Mettler FP 800)

Composés	Température de fusion ($^\circ\text{C}$)	Domaine de fusion ($^\circ\text{C}$)
Prednisolone commerciale	236	232–243
Forme I	230	225–234
Forme II	230	221–234
Forme III	225	214–229
Forme A	232	228–243
Forme B	214	210–218
Forme C	232	228–242
Prednisolone acétate	226	222–240
Forme I	231	229–235
Forme II	227	225–230
Forme III	217	215–221

courbe ACD donne un accident endothermique à 230°C, la thermomicroscopie décèle la fusion entre 226–232°C. Cette forme correspondrait à la forme décrite par Kuhnert-Brandstatter [10,11] et à la forme A de Agafonov et coll. [12] et de Mesley [9].

La recristallisation dans l'hexane sous pression réduite fait apparaître un comportement thermique particulier:

(1) la courbe ACD fournit un accident à 228°C ($T_M = 227,5^\circ\text{C}$) précédé d'une transformation exothermique à 115°C;

(2) la courbe ACD réalisée après maintien de l'échantillon à 110°C pendant dix minutes, montre la disparition de l'accident exothermique, la fusion se produit à 226°C.

Il y a donc eu évolution de la forme A en la forme I (la transformation faiblement énergétique disparaissant après maintien du chauffage pendant 10 min).

La courbe ACD de la prednisolone recristallisée dans l'éthanol au bain-marie, révèle un seul accident endothermique à 225°C (forme II); la thermomicroscopie visualise la fusion entre 220 et 227°C (Fig. 7). Cette forme correspondrait à la forme II de Kuhnert-Brandstatter [11] et à la forme B décrite par Agafonov et coll. [12] et Mesley [9].

La forme III a été trouvée dans le méthanol sous pression réduite ($T_f = 217^\circ\text{C}$) (Fig. 7); l'examen thermomicroscopique permet de déceler la fusion entre 210 et 225°C [10,11].

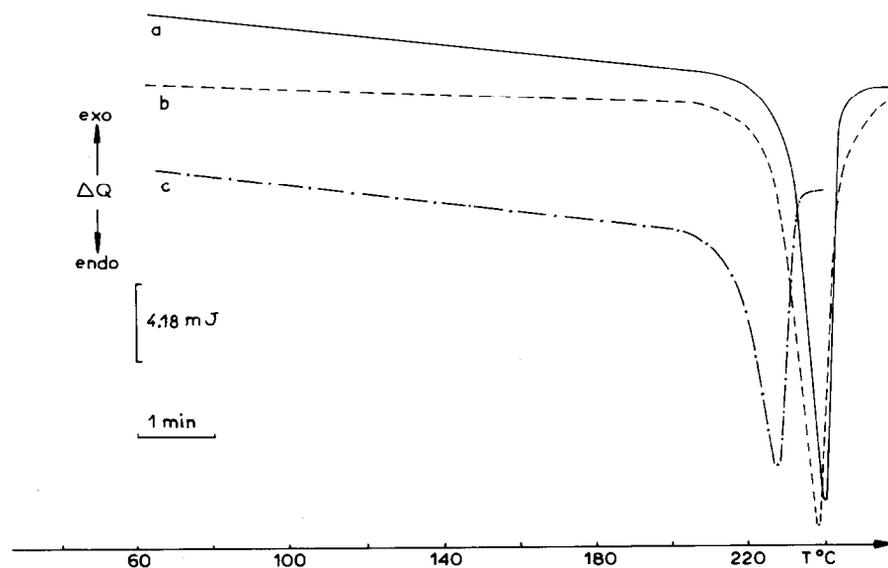


Fig. 7. Courbes ACD des formes polymorphes de la prednisolone recristallisée. Vitesse de chauffage: $20^\circ\text{C min}^{-1}$. (a) Forme I, prise d'essai: 4,56 mg; (b) Forme II, prise d'essai: 4,20 mg; (c) Forme III, prise d'essai: 3,90 mg.

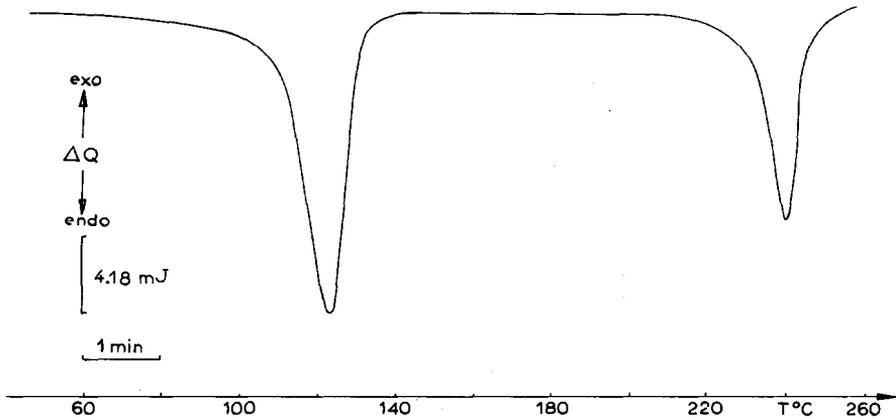


Fig. 8. Courbe ACD du solvate de prednisolone recristallisée dans l'éthanol à la température ambiante. Prise d'essai: 2,77 mg. Vitesse de chauffage: 20°C min⁻¹.

TABLEAU 6

Résultats de l'étude par diffraction X de la prednisolone (P) commerciale et de la prednisolone recristallisée dans divers solvants

P commerciale			P acétate d'éthyle (pression réduite)			P hexane (pression réduite)			P chloroforme (bain-marie)		
θ	d	Int.	θ	d	Int.	θ	d	Int.	θ	d	Int.
7,75	5,71	TF	7,75	5,71	TF	7,75	5,71	TF	7,75	5,71	TF
7,90	5,60	TF	7,89	5,61	TF	7,85	5,63	TF	7,90	5,71	TF
8,15	5,43	M	8,12	5,45	M	8,05	5,50	F	8,15	5,43	M
8,80	5,03	F	8,80	5,03	M	8,80	5,03	TF	8,80	5,03	M
10,60	4,18	M	10,58	4,19	M	10,55	4,20	F	10,60	4,18	M
12,60	3,53	M	12,60	3,53	M	12,60	3,53	M	12,60	3,53	M
13,10	3,39	M	13,10	3,39	M	13,10	3,39	M	13,12	3,39	M
16,00	2,79	M	15,97	2,79	M	16,00	2,79	M	16,05	2,78	M

P chloroforme (température ambiante)			P éthanol (bain-marie)			P acétone (pression réduite)		
θ	d	Int.	θ	d	Int.	θ	d	Int.
6,95	6,36	F	6,85	6,45	TF	7,00	6,32	TF
7,15	6,18	F	7,52	5,88	F	7,15	6,18	TF
7,35	6,47	TF	8,00	7,53	TF	7,75	5,71	TF
7,75	5,71	TF	9,05	4,89	F	8,70	5,09	TF
7,85	5,63	TF	9,75	4,54	M	8,85	5,00	TF
8,85	5,00	TF	10,20	4,34	M	10,12	4,38	F
9,45	4,69	TF	12,00	3,70	M	11,32	3,92	F
9,95	4,45	F	14,85	3,00	M	11,95	3,71	M

θ = angle de diffraction.

d = distance réticulaire (Å) observée.

Int. = intensité (TF = très fort, F = fort, M = moyen).

Avec le dioxanne, la courbe ACD montre une transformation exothermique entre 70 et 130°C, suivi de la fusion à 214°C (forme **B**); la disparition de la transformation (10 min à 90°C) est aussi observée ($T_f = 225^\circ\text{C}$), ce qui traduit l'instabilité de cette forme fondant à 214°C.

Les cristaux obtenus dans le chloroforme à la température ambiante donnent une courbe ACD avec un accident exothermique à 72°C puis un endothermique à 78°C, la fusion intervenant à 232°C (forme **C**); le solvate décrit par Kuhnert-Brandstatter [11] n'a pas été retrouvé.

La forme issue de la recristallisation dans l'acétone montre que la molécule est solvatée (perte de solvant entre 80 et 120°C) la température de fusion étant 225°C.

La prednisolone recristallisée dans l'éthanol à la température ambiante montre une courbe ACD (Fig. 8) avec deux accidents endothermiques, le premier entre 100 et 140°C, le second à 234°C, correspondant respectivement à la désolvatation et à la fusion observée par thermomicroscopie.

Les températures de fusion de ces substances sont difficiles à reproduire, d'où l'intérêt de consigner dans le Tableau 5 les domaines de fusion.

Résultats de l'étude spectrale. Nous avons mesuré les angles θ de diffraction et donné les distances réticulaires correspondantes pour chaque échantillon. Les résultats sont consignés dans le Tableau 6.

Nous retrouvons sensiblement les mêmes valeurs que la forme commerciale en utilisant l'acétate d'éthyle, l'hexane sous pression réduite et le chloroforme au bain-marie.

Cependant la forme **A** (hexane) présente une transformation faiblement énergétique disparaissant vraisemblablement lors de la diffraction X; ainsi peuvent être expliquées les valeurs identiques à celles de la prednisolone commerciale alors que l'analyse calorimétrique différentielle les différencie. Les méthodes thermoanalytiques constituent des méthodes fiables et sensibles pour l'identification de la forme cristalline.

Les différences observées avec les autres solvants confirment les résultats de l'examen thermoanalytique.

Acétate de prednisolone ($T_f = 226^\circ\text{C}$)

Avec les différents solvants, nous avons obtenu plusieurs formes polymorphes ainsi qu'une forme solvatée. Une étude spectrale est en cours.

En utilisant l'éthanol et le chloroforme sous pression réduite, le méthanol à la température ambiante, la courbe ACD (Fig. 9) montre un accident endothermique à 231°C; la thermomicroscopie révèle un début de fusion vers 229°C, la fin de fusion étant à 235°C. Cette forme correspondrait à la forme **I**.

La forme **II** a été obtenue dans l'acétate d'éthyle sous pression réduite ($T_f = 227^\circ\text{C}$). Il n'a pas été décelé par thermomicroscopie de transformations, la fusion intervenant entre 227 et 230°C. Cette forme a été identifiée lors de la recristallisation avec l'éthanol au bain-marie, l'éthanol et l'eau à la

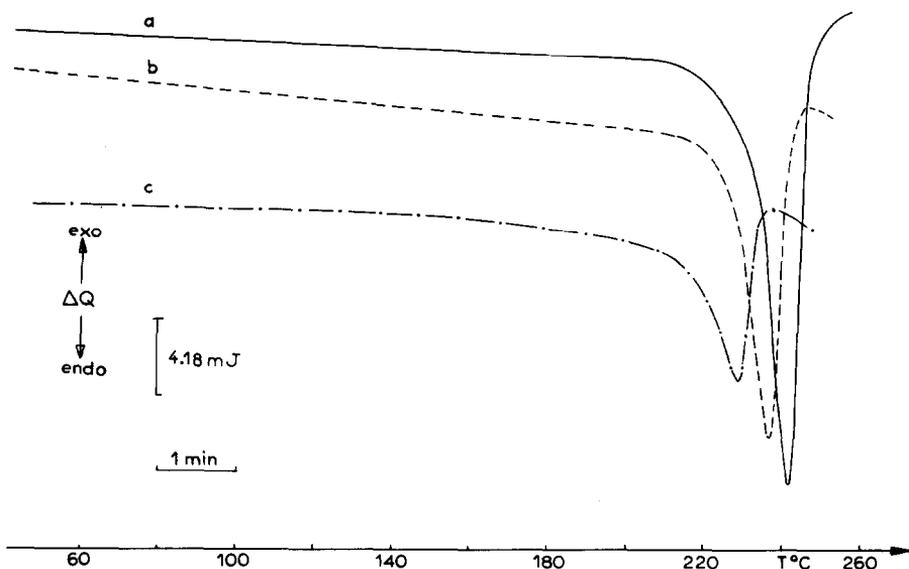


Fig. 9. Courbe ACD des formes polymorphes de l'acétate de prednisolone. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. (a) Forme I, prise d'essai: 5,30 mg; (b) Forme II, prise d'essai: 3,60 mg; (c) Forme III, prise d'essai: 2,30 mg.

température ambiante (Fig. 9). La forme commerciale serait la forme II.

La recristallisation dans le méthanol sous pression réduite donne une courbe ACD avec un seul accident endothermique à 217°C (Fig. 9) (Forme III), le début de fusion en thermomicroscopie se situe à 215°C , la fin de fusion à 221°C .

La forme solvatée a été trouvée dans le dioxanne sous pression réduite; le début de perte de solvant se situe à 115°C et la fin à 180°C , la fusion intervenant à 210°C est précédée d'une transformation à 205°C . En thermomicroscopie, la fusion a lieu entre 218 et 232°C . Il semble donc qu'il y ait une légère évolution dans le temps; en conséquence, l'instabilité des formes peut laisser supposer une solubilité accrue mais leur utilisation pratique peut poser des problèmes.

méta-Sulfobenzoate de prednisolone ($T_f = 268^{\circ}\text{C}$)

La recristallisation dans l'éthanol au bain-marie donne une forme solvatée entre 100 et 160°C (le départ de solvant étant faible et lent), la fusion intervient à 218°C .

Nous avons également obtenu un solvate avec l'éthanol à la température ambiante. La désolvatation a lieu en deux temps entre 100 et 126°C puis entre 126 et 152°C ; une transformation est visualisée entre 152 et 200°C suivie de la fusion à 260°C (Fig. 10).

En utilisant le chloroforme au bain-marie, la courbe ACD montre un accident endothermique à 258°C précédé d'un départ de solvant à 165 – 180°C .

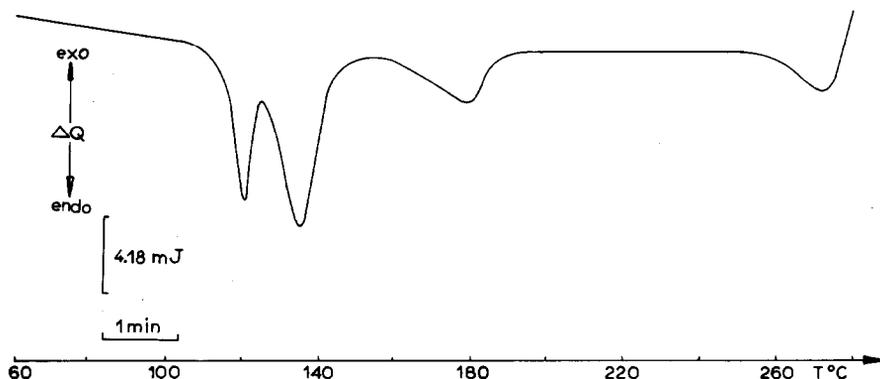


Fig. 10. Courbe ACD d'un solvate du *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone recristallisé dans l'éthanol à température ambiante. Vitesse de chauffage: $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Prise d'essai: 2,10 mg.

Un autre solvate est obtenu après recristallisation dans le chloroforme à la température ambiante; le départ de solvant se situe vers 120°C suivi d'une transformation à 205°C puis la fusion a lieu à 246°C .

CONCLUSION

Nous avons décelé de nouvelles formes polymorphes de la prednisolone ainsi que pour l'acétate de prednisolone; quatre solvates ont été mis en évidence pour le *mé*ta-sulfobenzoate de prednisolone.

Leur instabilité thermique a également été démontrée.

Etant donné leur faible solubilité dans l'eau, il paraît intéressant d'en déterminer les cinétiques de dissolution en relation avec la biodisponibilité.

REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos plus vifs remerciements au Laboratoire Merck qui a eu l'obligeance de nous procurer les échantillons de prednisolone et de *mé*ta-Sulfobenzoate de prednisolone et au Laboratoire Organon pour l'acquisition de l'échantillon d'acétate de prednisolone.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 G. De Maury, A. Chauvet et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 87 (1985) 189.
- 2 A. Chauvet, Thèse d'Etat es Sciences Pharmaceutiques, Montpellier, 1983.
- 3 R.A. Baxter, *Thermal Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969, p. 65.
- 4 M.A. Rochandel, Thèse Pharmacie, Lyon, 1969, p. 562.
- 5 W. MacCrone, *Fusion Methods in Chemical Microscopy*, Interscience, New York, 1957.

- 6 M. Kuhnert-Brandstatter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, New York, 1971.
- 7 P. Vergnon et B. Drevon, *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon*, 12 (1968) 83.
- 8 P. Vergnon et B. Drevon, *Lyon Pharm.*, 25 (1974) 544.
- 9 R.J. Mesley, *Spectrochim. Acta*, 22 (1966) 891.
- 10 M. Kuhnert-Brandstatter, *Pharm. Ind.*, 39 (1977) 4.
- 11 M. Kuhnert-Brandstatter et P. Gasser, *Microchem. J.*, 16 (1971) 577.
- 12 V.N. Agafonov, N.B. Leonidov et V.P. Kobzareva, *Research Institute for Biological Tests on Chemicals, Moscow State University, Moscow*, Vol. 50, 1980, p. 166.