

Mécanismes d'Hydratation/Déshydratation du sesquihydrate de Prednisolone: étude par analyse thermique

Aurélien Lemerrier, **Nicolas Couvrat**, Yohann Cartigny, Morgane Sanselme, Yohann Corvis, Philippe Espeau, Gérard Coquerel



Université de Rouen-Normandie, SMS UR 3233
Rouen F-76000 France
nicolas.couvrat@univ-rouen.fr

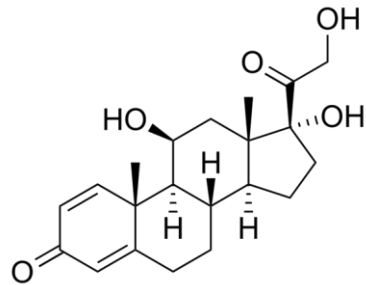
Sommaire

I. Introduction

II. Méthodes analytiques

III. Partie expérimentale

IV. Conclusions

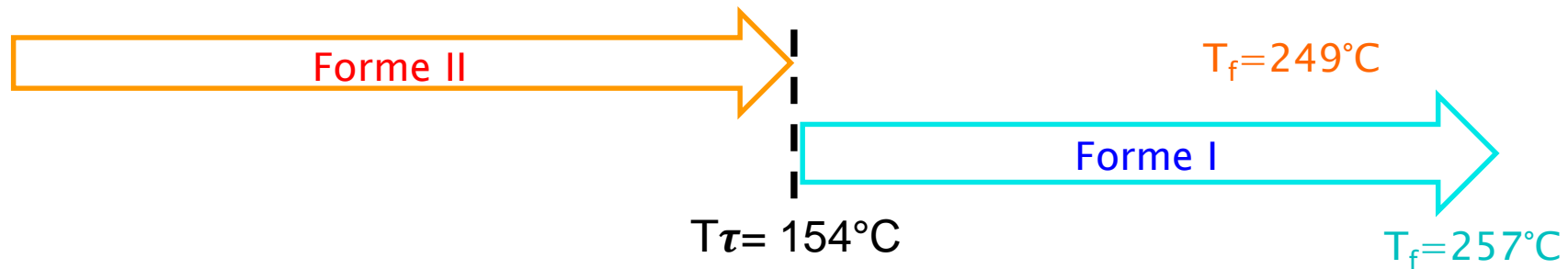


Prednisolone, glucocorticoïde aux propriétés anti-inflammatoires (principe actif du Solupred®)

A l'état solide, deux formes anhydres de la molécule ont été reportées:

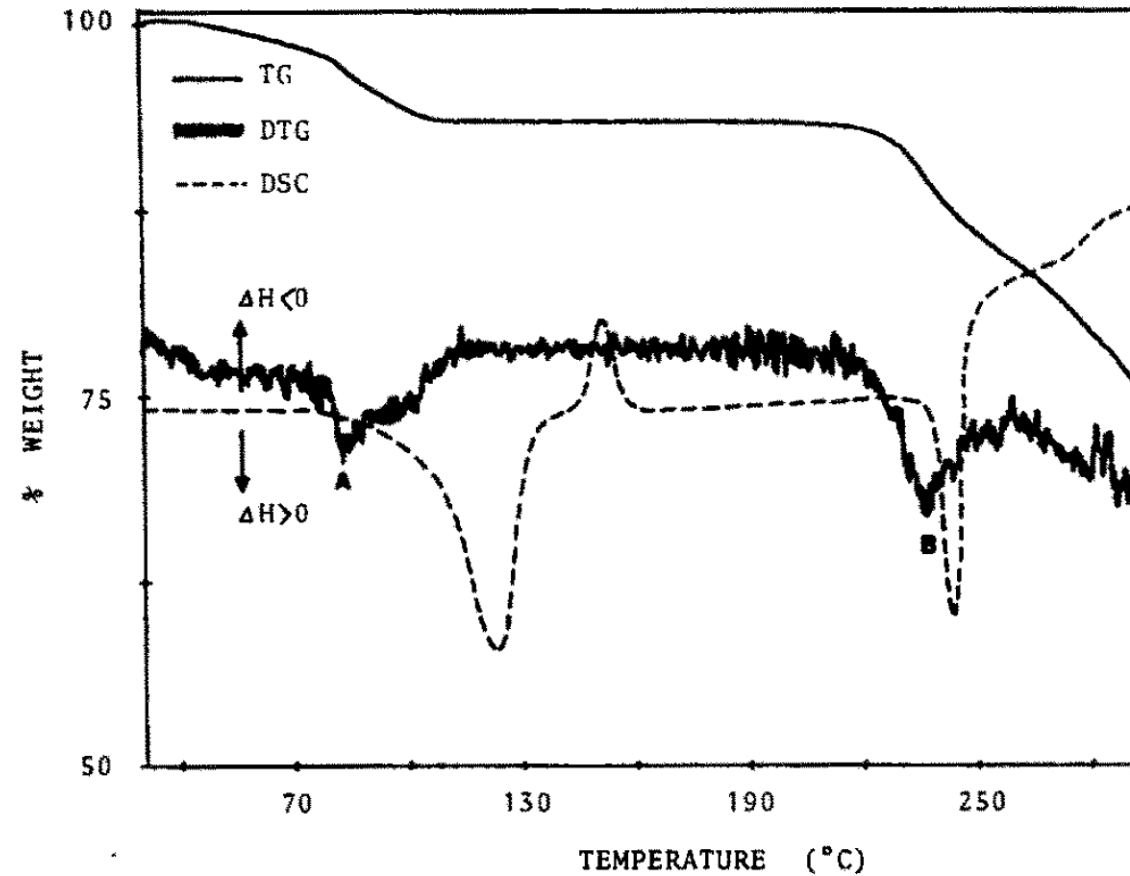
Forme I (monoclinique $P2_1$, $T_f=257^\circ\text{C}$; $\Delta H_f= 39.9 \text{ kJ/mol}$)

Forme II (orthorhombique $P2_12_12_1$ $T_f=249^\circ\text{C}$; $\Delta H_f=42.6 \text{ kJ/mol}$)



En plus de ces formes anhydres, un sesquihydrate (Prednisolone, $\frac{3}{2}(\text{H}_2\text{O})$; orthorhombique $P2_12_12_1$) a été caractérisé, obtenu par mise en suspension ou recristallisation dans des mélanges Acétone/eau ou ACN/eau.

1985: Veiga *et al*



TGA-DSC du sesquihydrate at 2 K/min

Déshydratation?

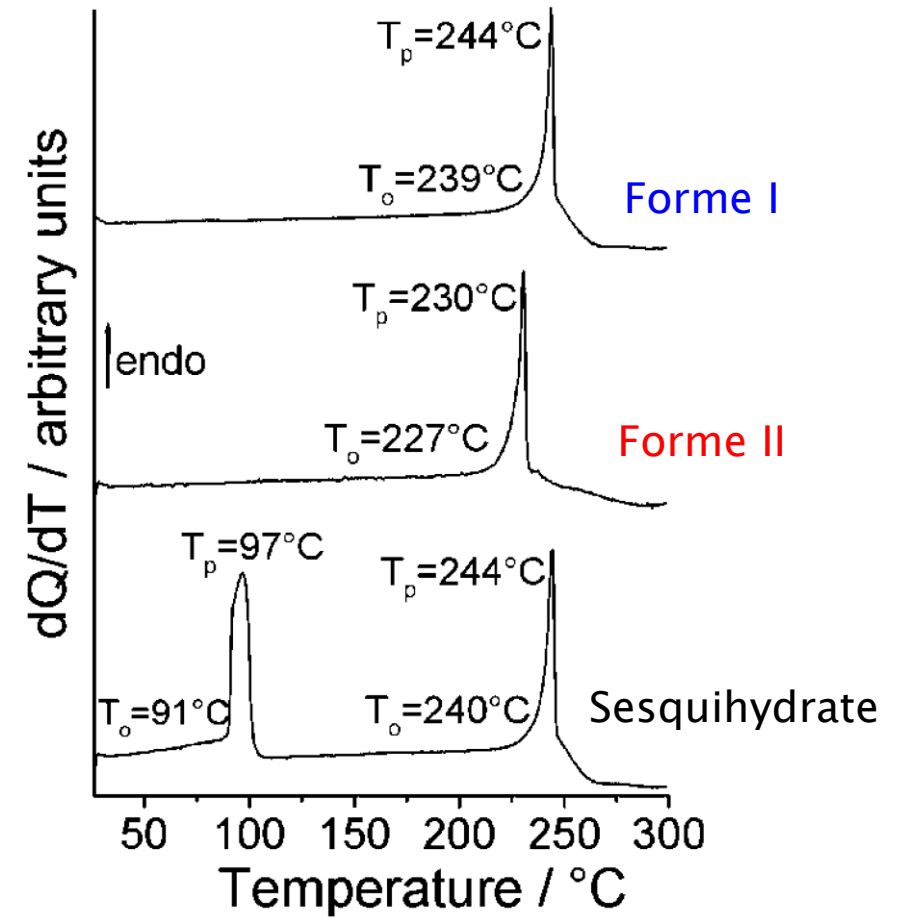
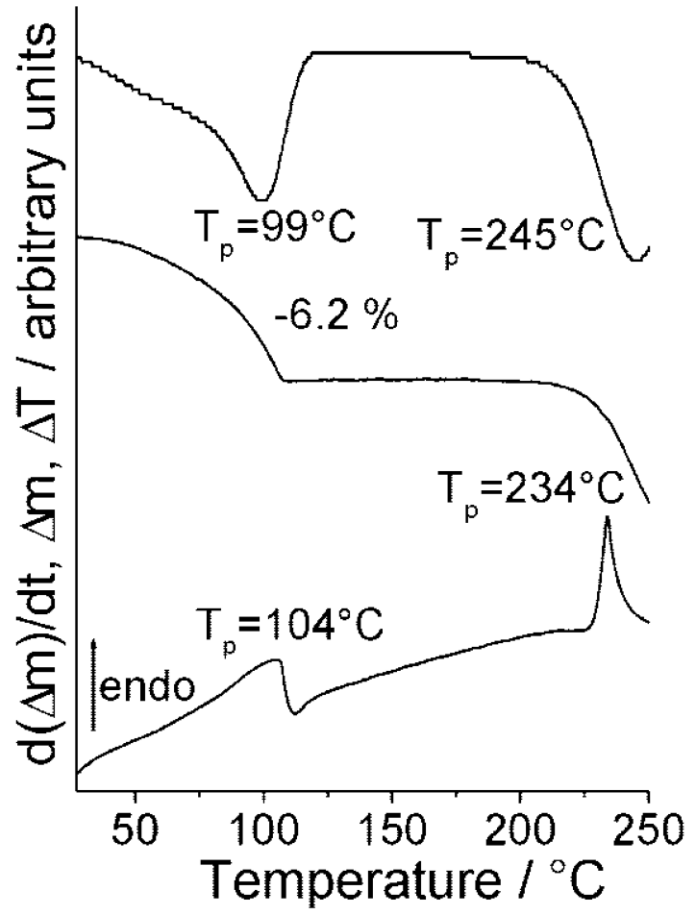


recristallisation Forme I



Fusion Forme I

2008: Switchmezian *et al*



II. Méthodes analytiques



TGA-DSC

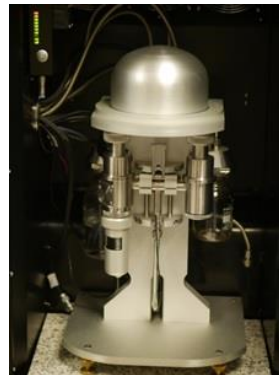
- Netzsch STA 449C
- Creuset aluminium
- Atmosphère : He

Spectromètre de masse

- Netzsch MS 403C Aeolos
- Quadrupole QMA200 (from 0 to 300 m/Z)



Microscope Nikon Eclipse LV100
+ Linkam THMS 600

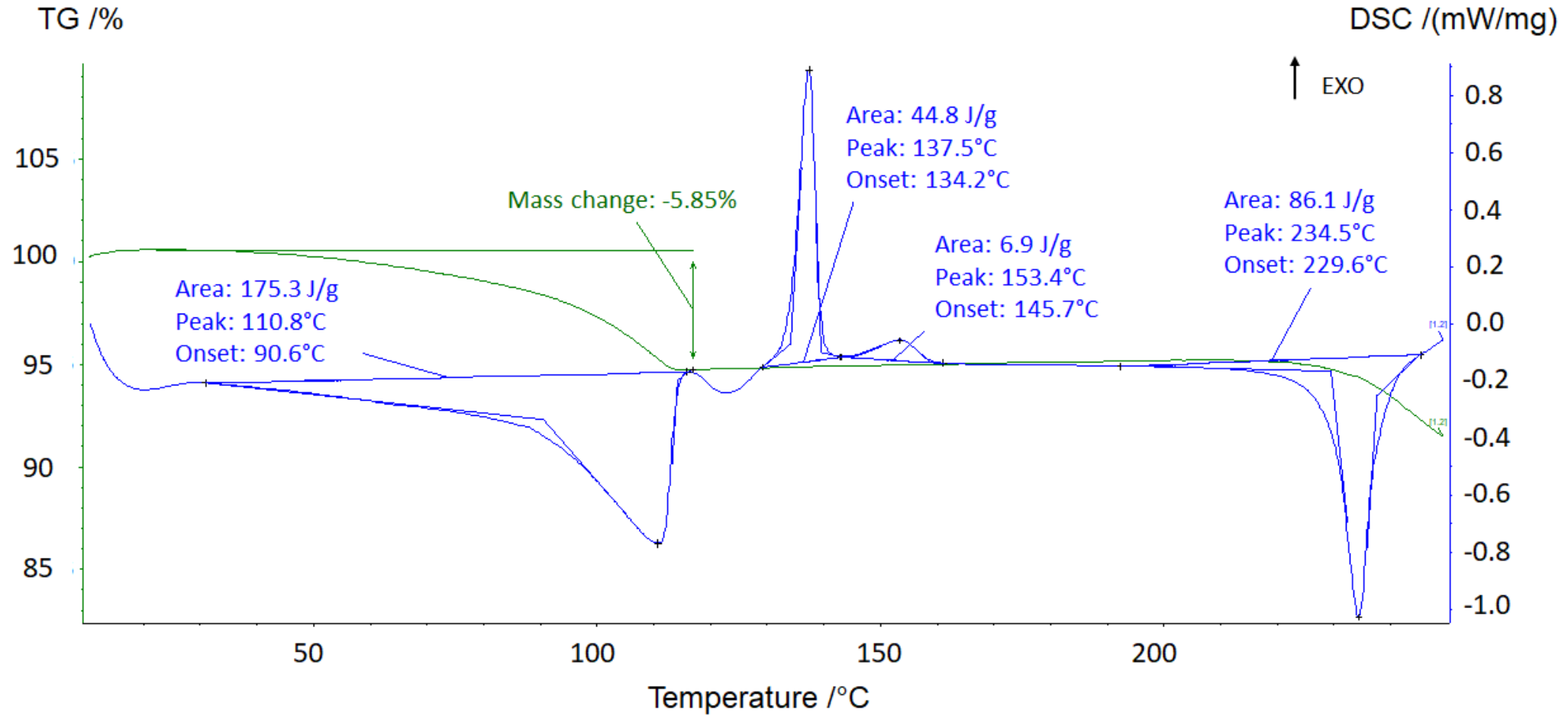


DVS-advantage
(SMS,UK)



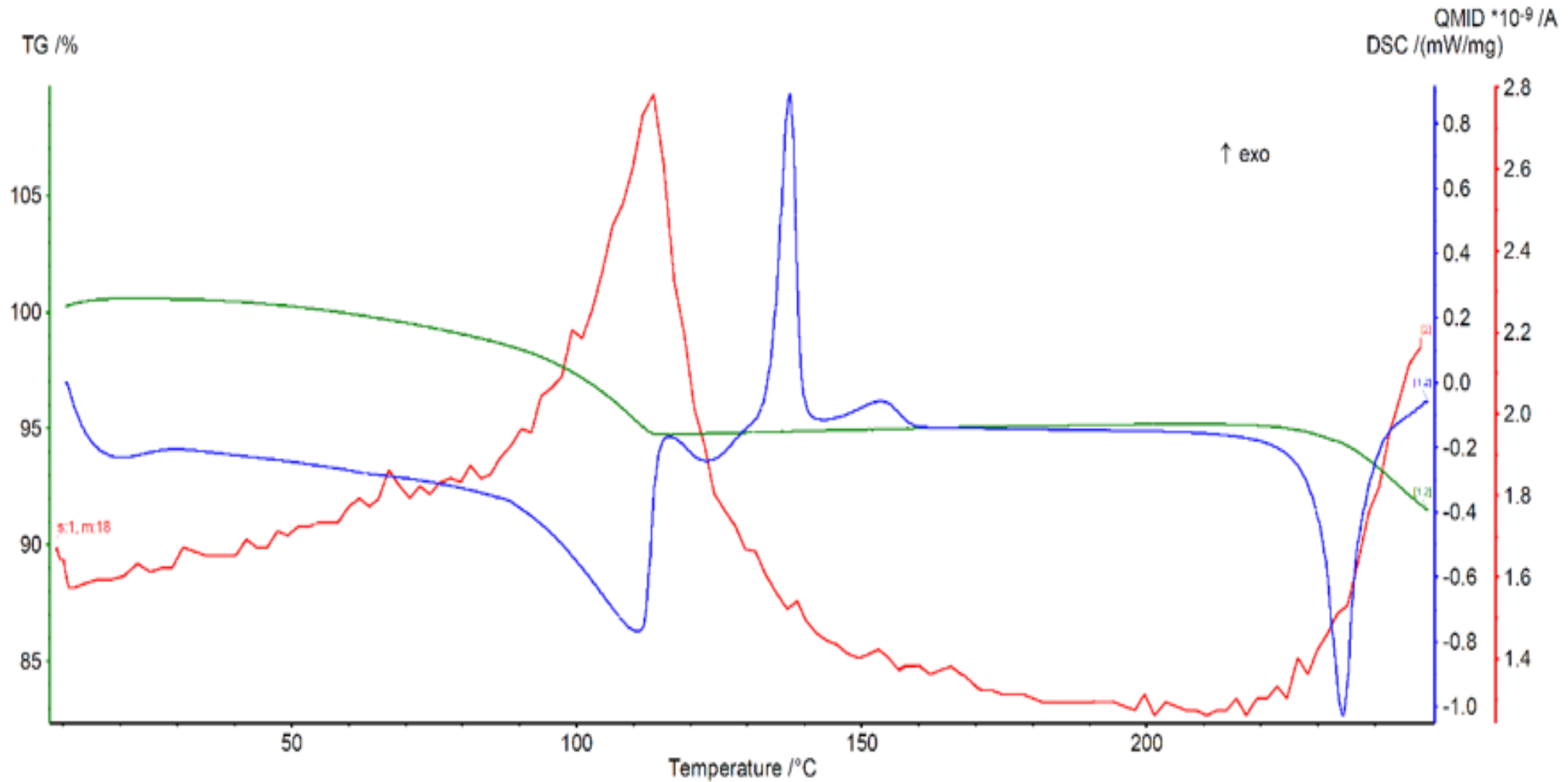
Bruker D8 advance series II
+ Anton-Paar TTK450

Analyse TGA-DSC du sesquihydrate (5K/min):

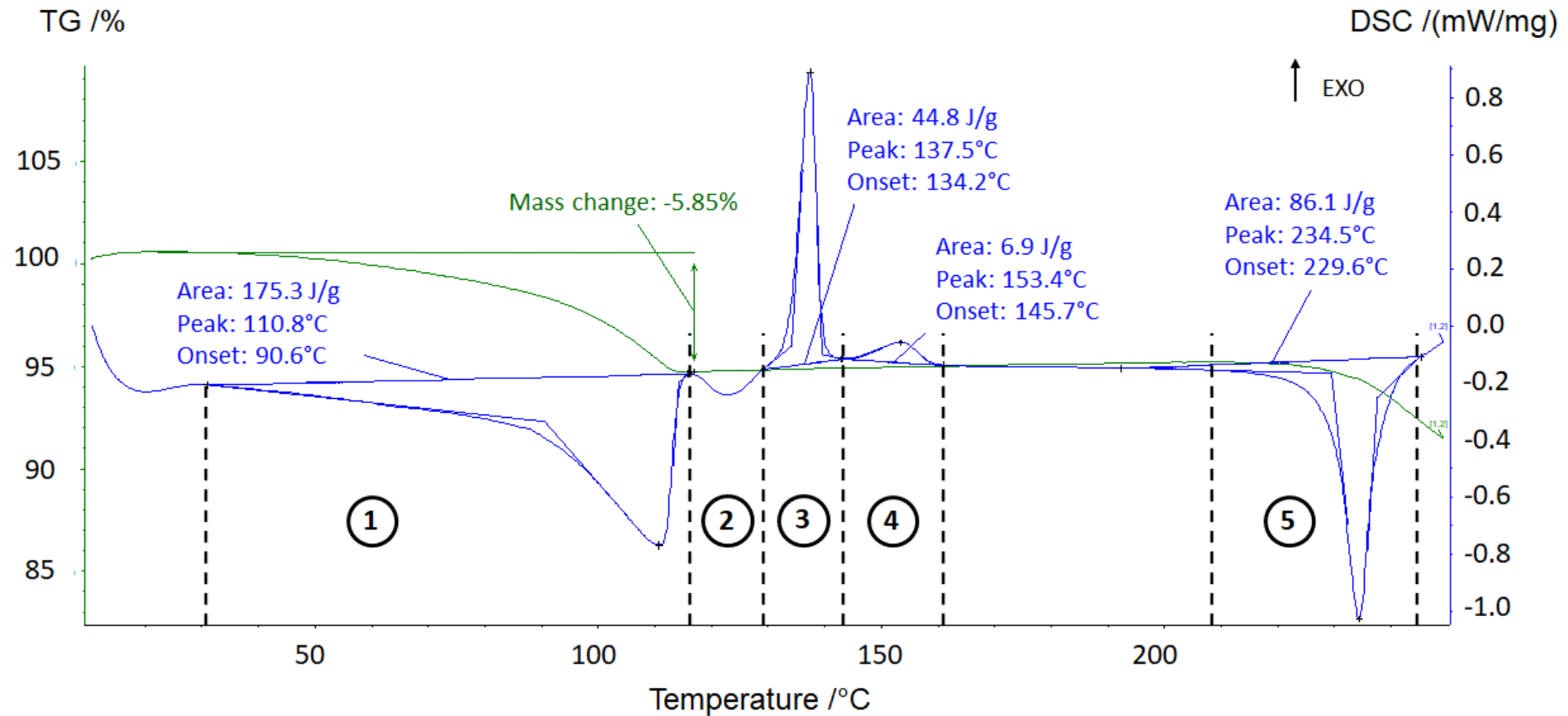


III. Partie expérimentale: TGA-DSC

Suivi MS pour $m/z=18$ (en rouge) concomitamment à l'analyse TGA-DSC:



III. Partie expérimentale: TGA-DSC



① déshydratation

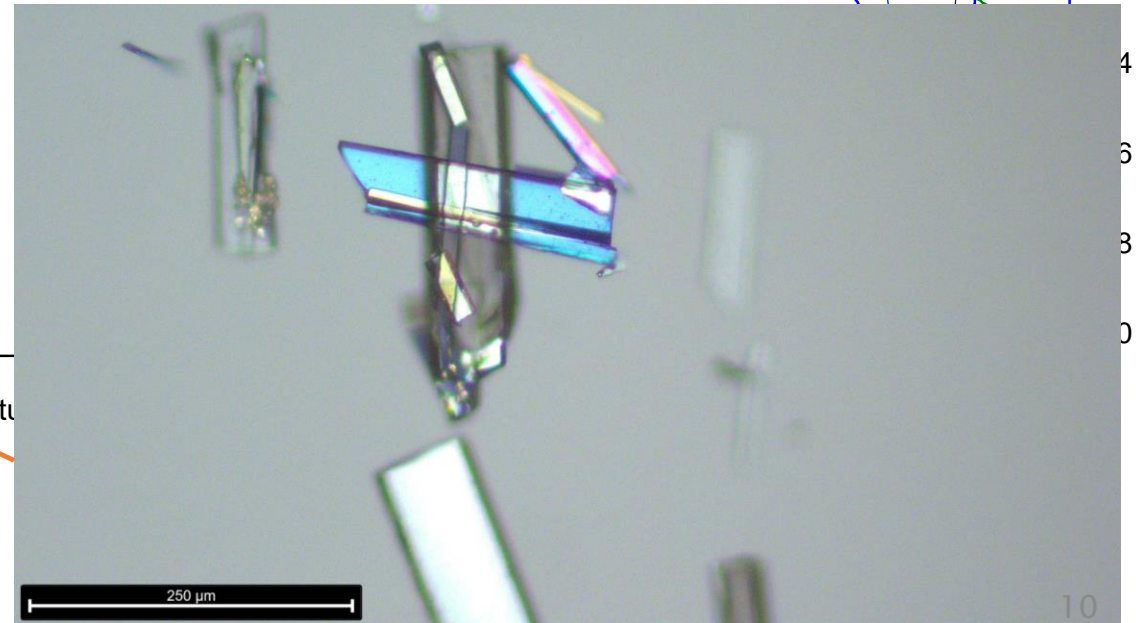
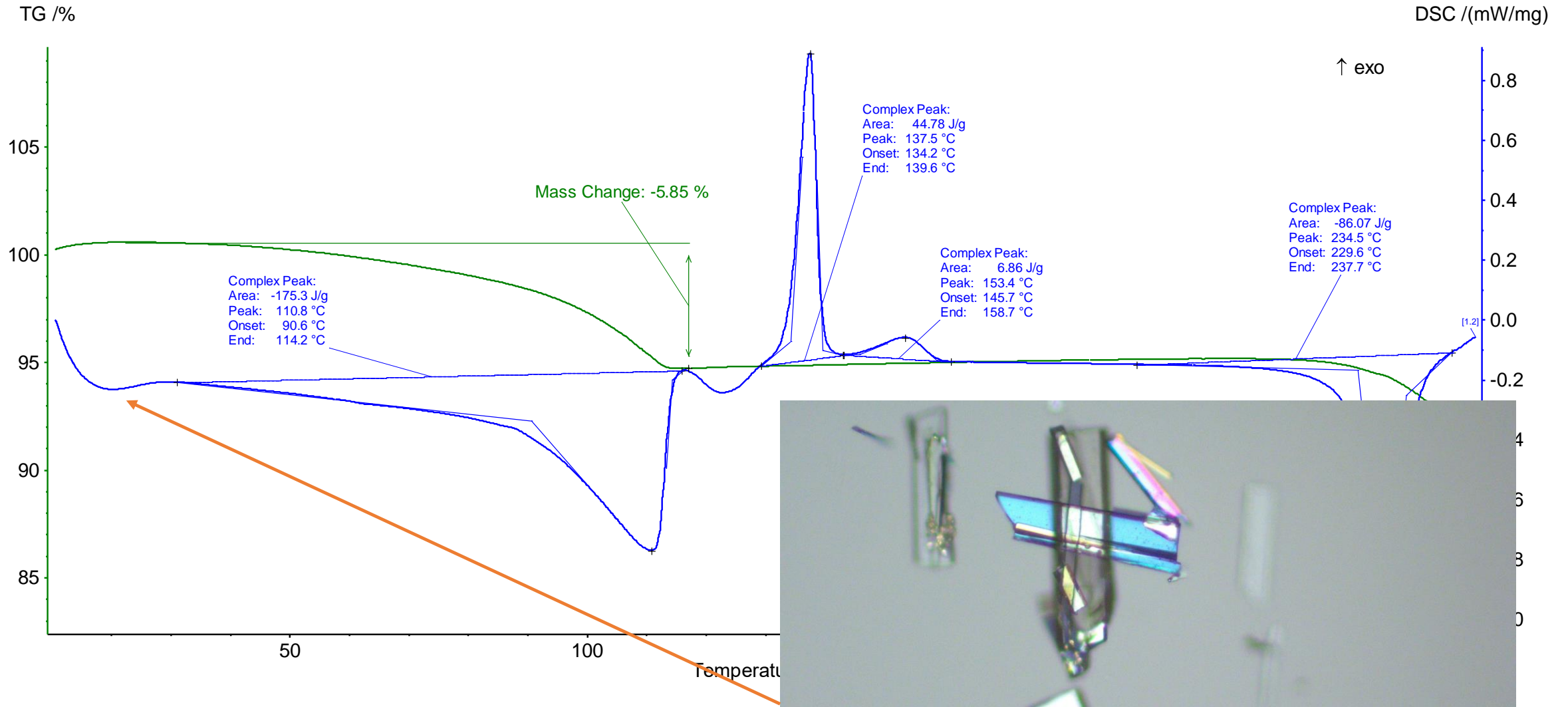
③ Exotherme 1

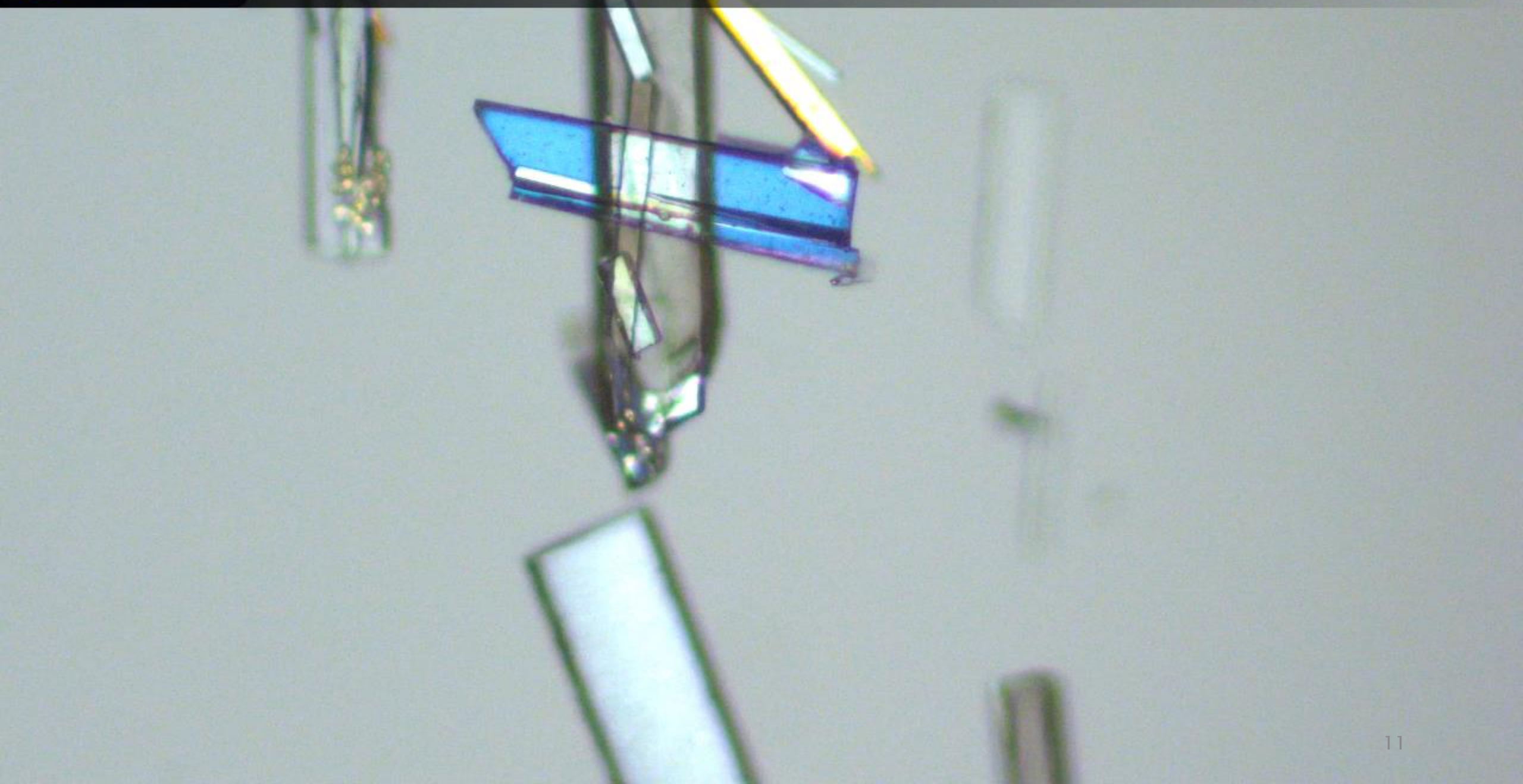
⑤ Fusion/dégradation

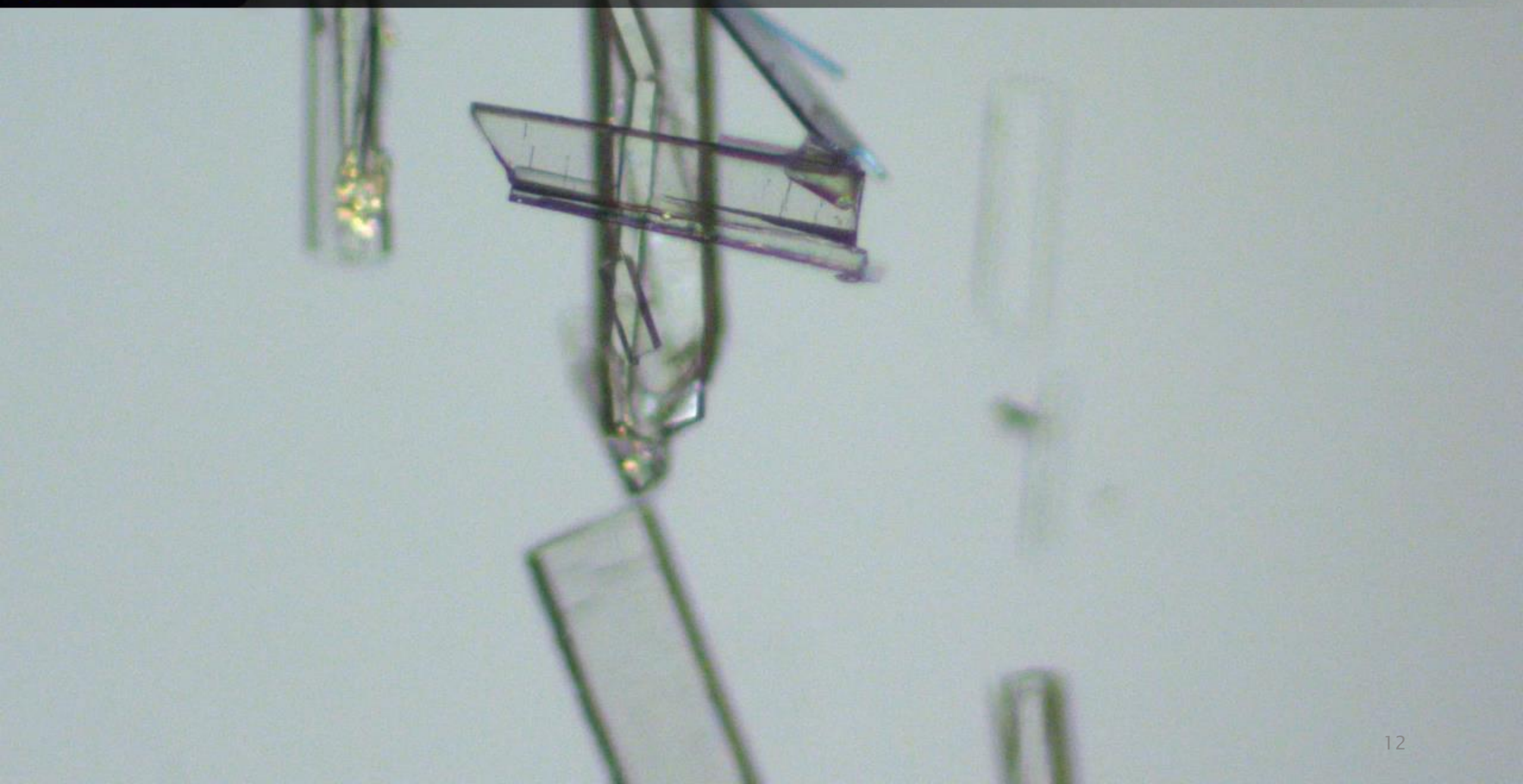
② Endotherme: ?

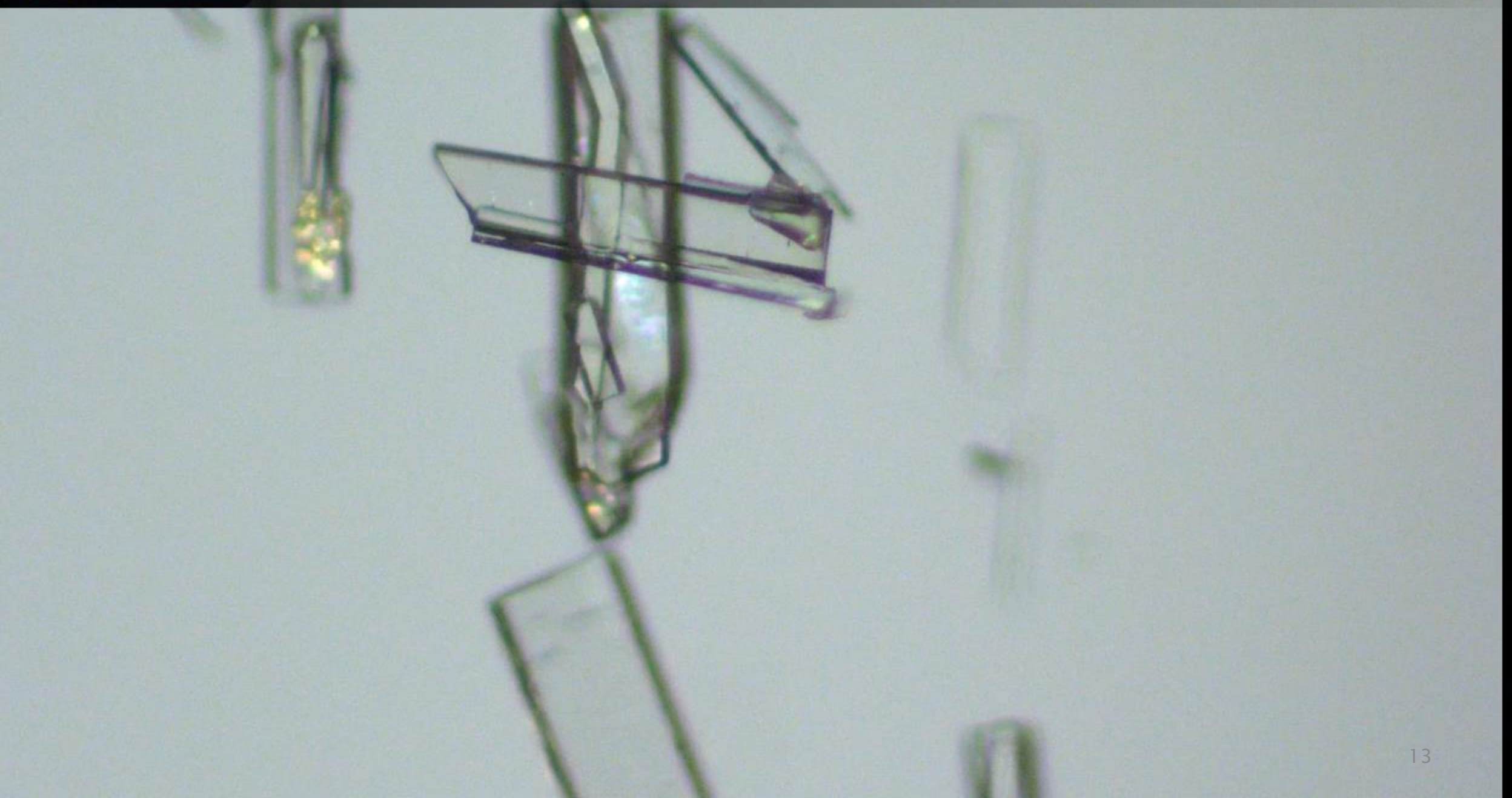
④ Exotherme 2

III. Partie expérimentale: Microscopie Chauffante

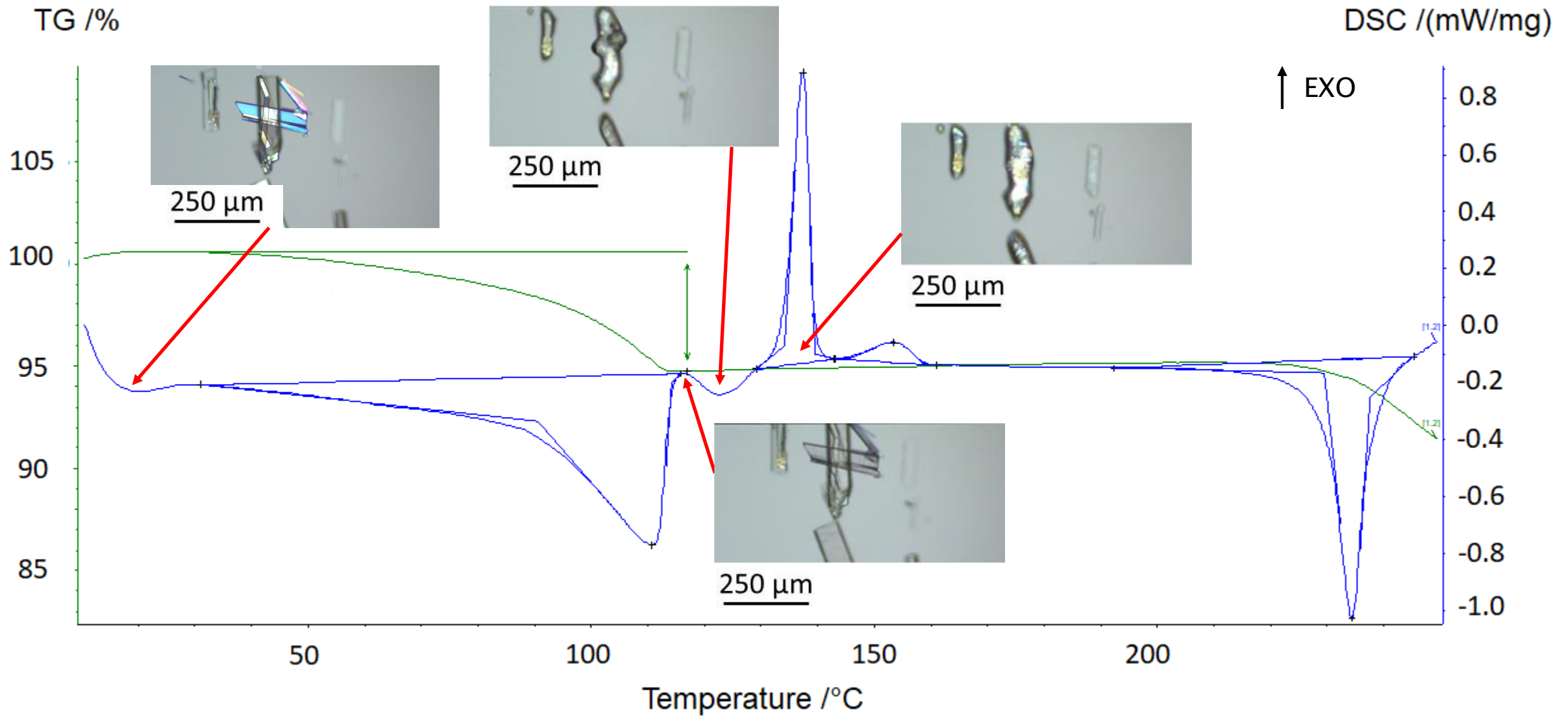




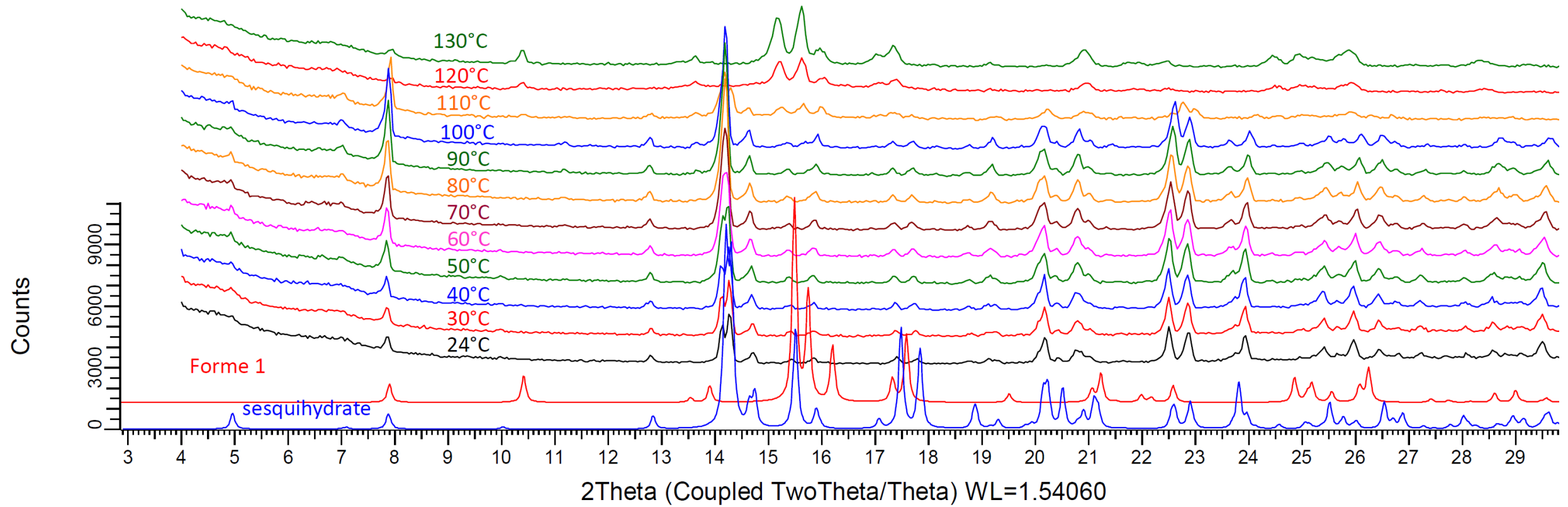




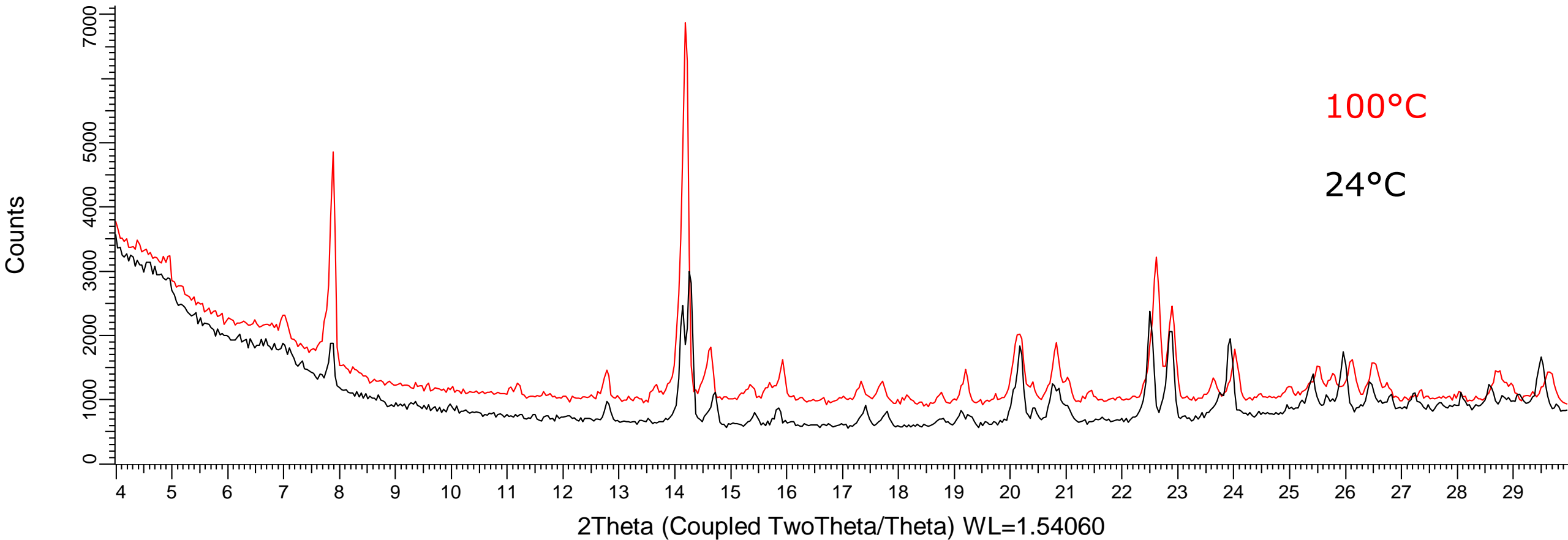
III. Partie expérimentale: Microscopie Chauffante



III. Partie expérimentale: TR-XRD



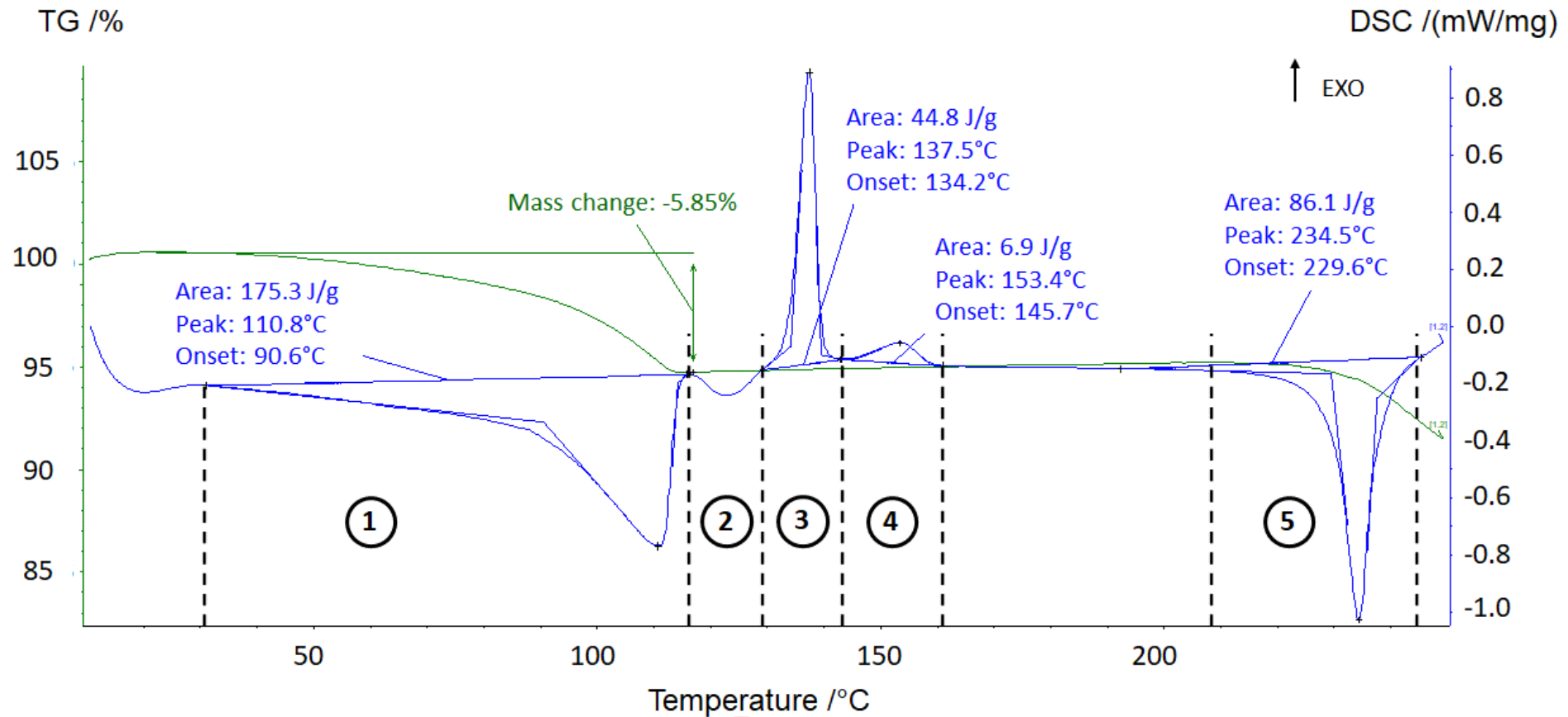
III. Partie expérimentale: TR-XRD



Caractérisation d'un isomorphe déshydrate par déshydratation thermique

Stephenson, G.A. *et al*, *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87(5), 536-542.

Fours, B. *et al*, *Faraday Discuss.* **2015**, 179, 475-488.



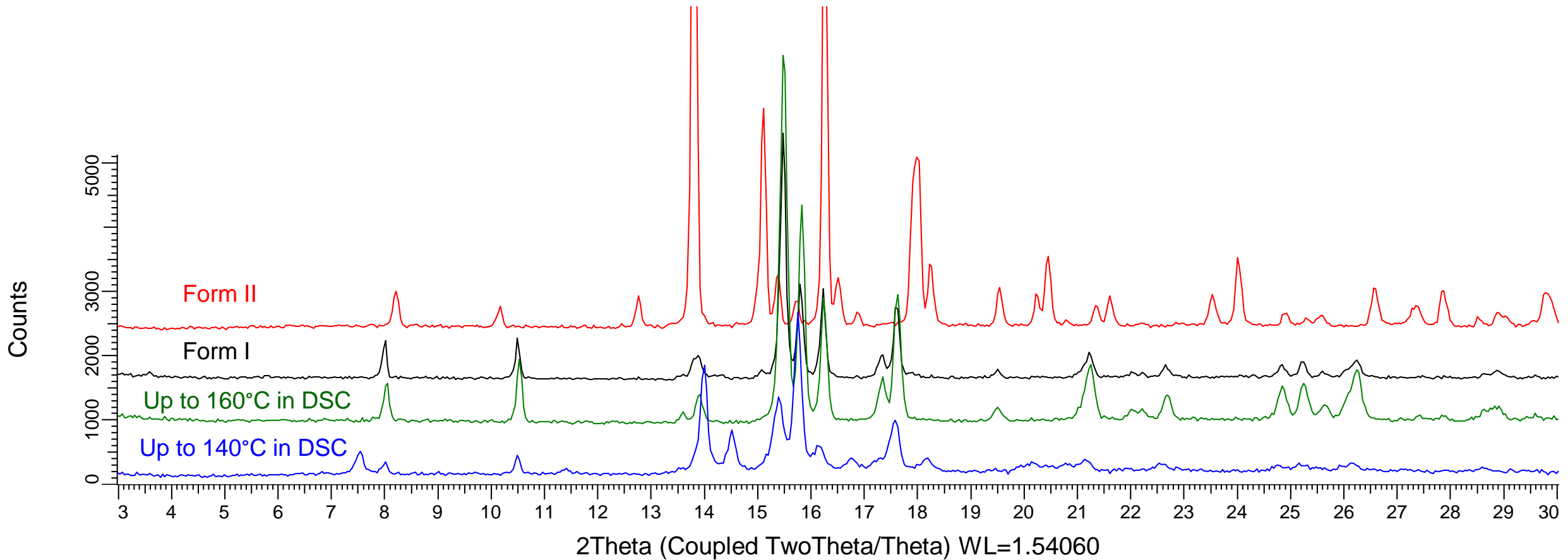
① déshydratation

② Fusion Forme III

③ Exotherme 1

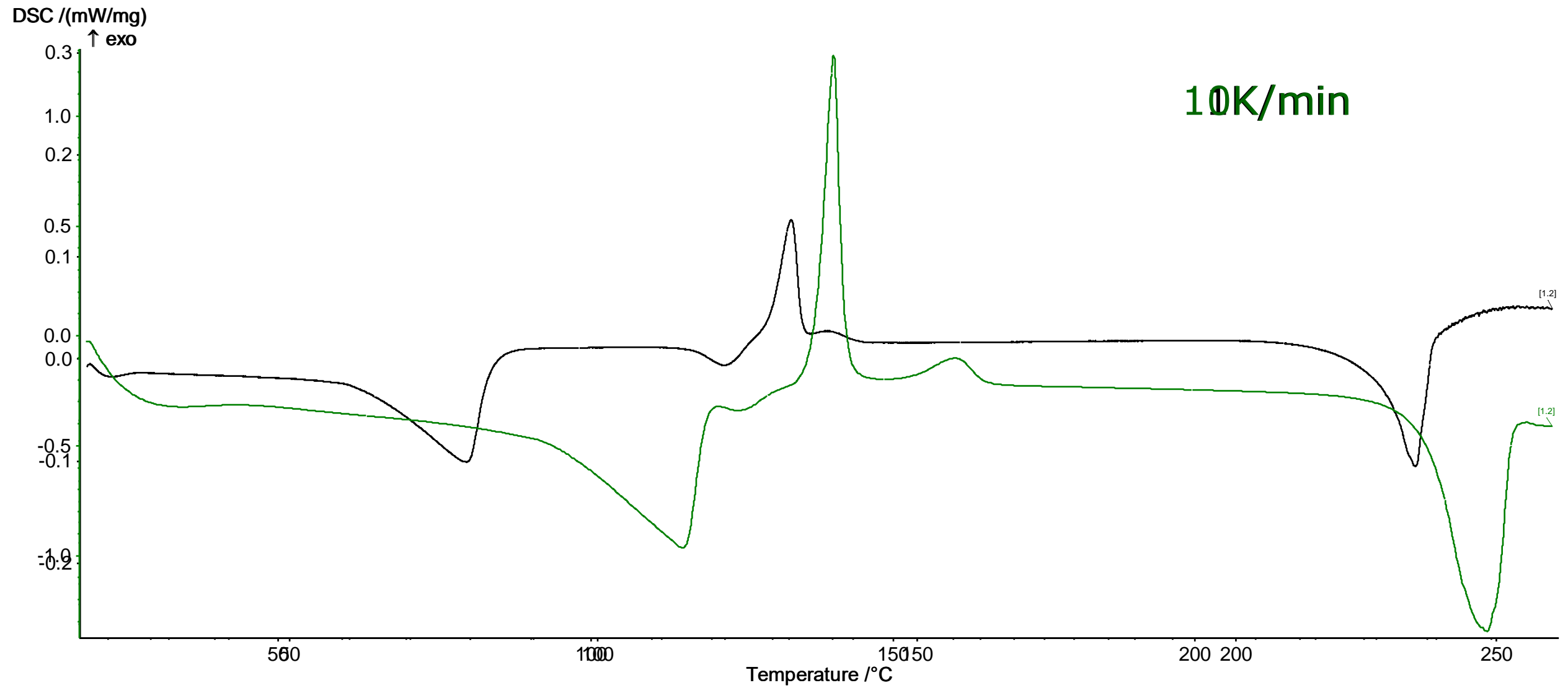
④ Exotherme 2

⑤ Fusion/dégradation

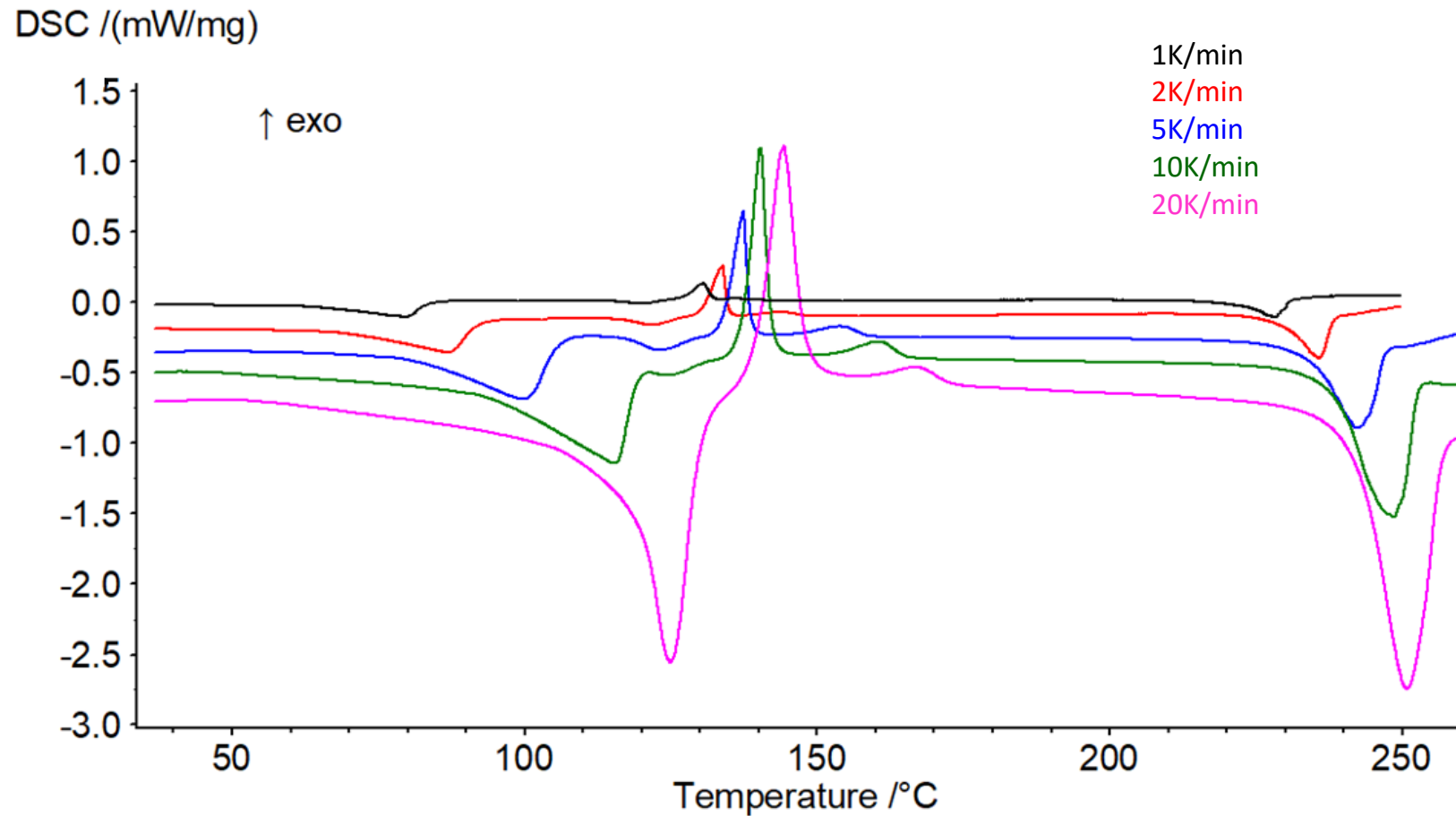


Recristallisation concomitante des deux polymorphes puis conversion de la Forme II en Forme I

III. Partie expérimentale: étude cinétique



III. Partie expérimentale: étude cinétique



$$\ln \left(\frac{\varphi}{T_p^2} \right) = -\frac{E_a}{RT_p} + \ln \left[\frac{A \cdot R}{E_a} \right]$$

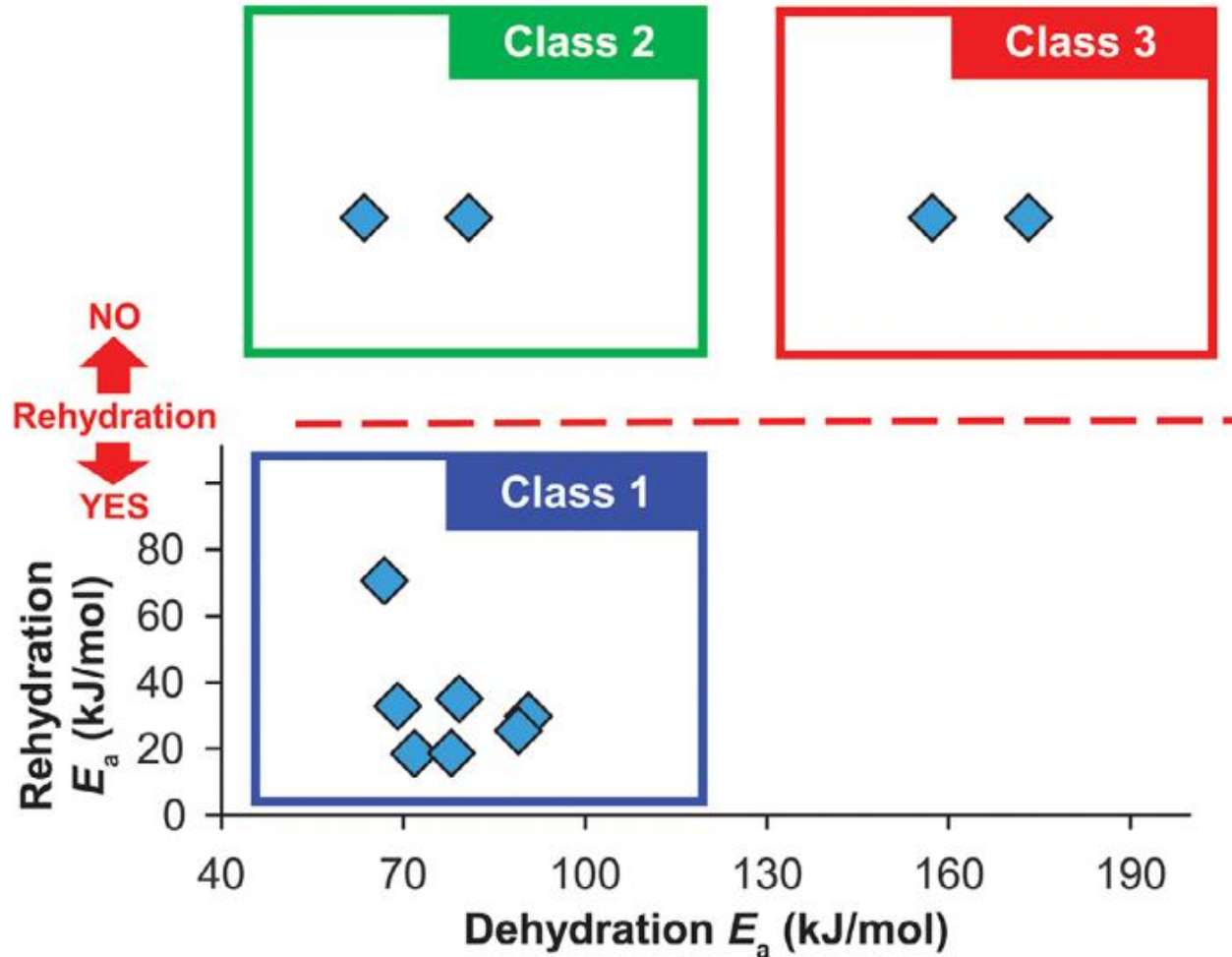
$$E_a \text{ deshydratation} = 68 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta H_f \text{ FormIII} \sim 4 \text{ kJ/mol}$$

Kissinger, H.E., J. Res. Natl. Bur. Stand. **1956**, 57(4), 217–221.

Vyazovkin, Molecules **2020**, 25(12), 2813.

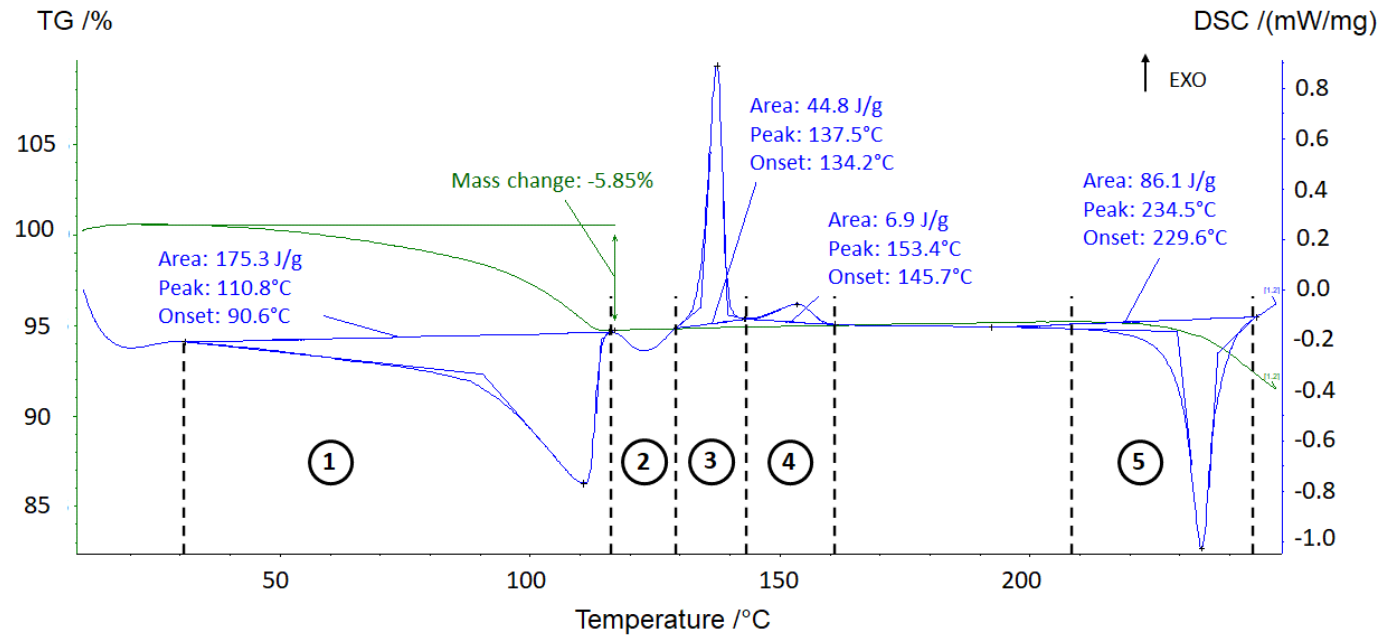
III. Partie expérimentale: Classification du sesquihydrate



Filiation structurale entre phase mère (sesquihydrate) et phase fille (Forme III):

Déshydratation non destructive soit:

- Topotactique
- Soit avec contraintes/réorganisation (« cracks »)



① Déshydratation non-destructive

② Fusion **Forme III**
(isomorphe deshydrate)

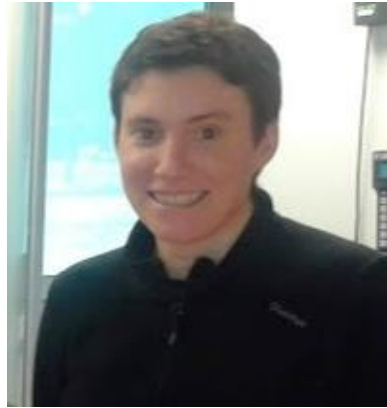
③ Recristallisation
Forme I + **Forme II**

④ Conversion **Forme II**
en **Forme I**

⑤ Fusion/dégradation
Forme I

- Cette étude, sur la base d'une "simple" courbe d'analyse thermique a permis d'étendre et de clarifier le paysage polymorphique d'un principe actif mondialement utilisé.

Aurélien Lemerrier, Nicolas Couvrat, Yohann Cartigny, Morgane Sanselme, Yohann Corvis, Philippe Espeau, Gérard Coquerel, Evidence of a New Crystalline Phase of Prednisolone Obtained from the Study of the Hydration-Dehydration Mechanisms of the Sesquihydrate, Pharmaceuticals, 2023, **submitted**.



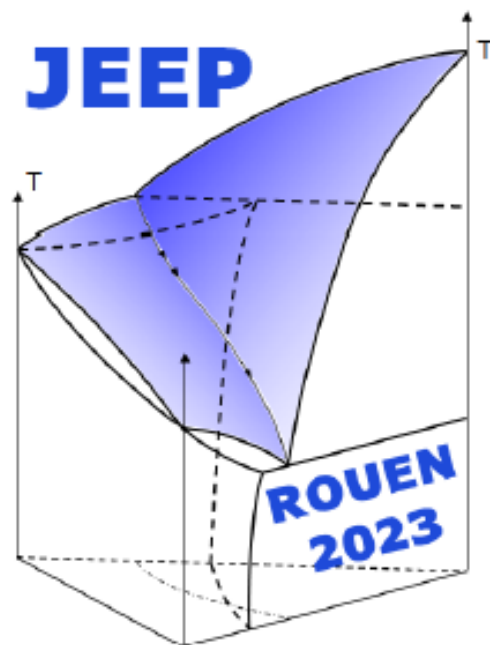
- **Les organisateurs et le comité scientifique du congrès JCAT**

Et vous, pour votre attention.

Journées d'Etude des Equilibres entre Phases

4 au 6 octobre 2023 - Rouen

<https://jeep2023.sciencesconf.org/>



Idéalité Transitions
Solution Invariants
Thermodynamique
Interface Procédés Phases
Caractérisation Ternaire Rationalisation
Gibbs
Ordre Industrie
Stabilité Dinaire Alliages Fusion
Fluides Précipitation Solubilité Fluide
Extraction Solidification Eutectique
Purification
Solide Cristallisation Liquidus
Diagramme Cocristaux
Modélisation

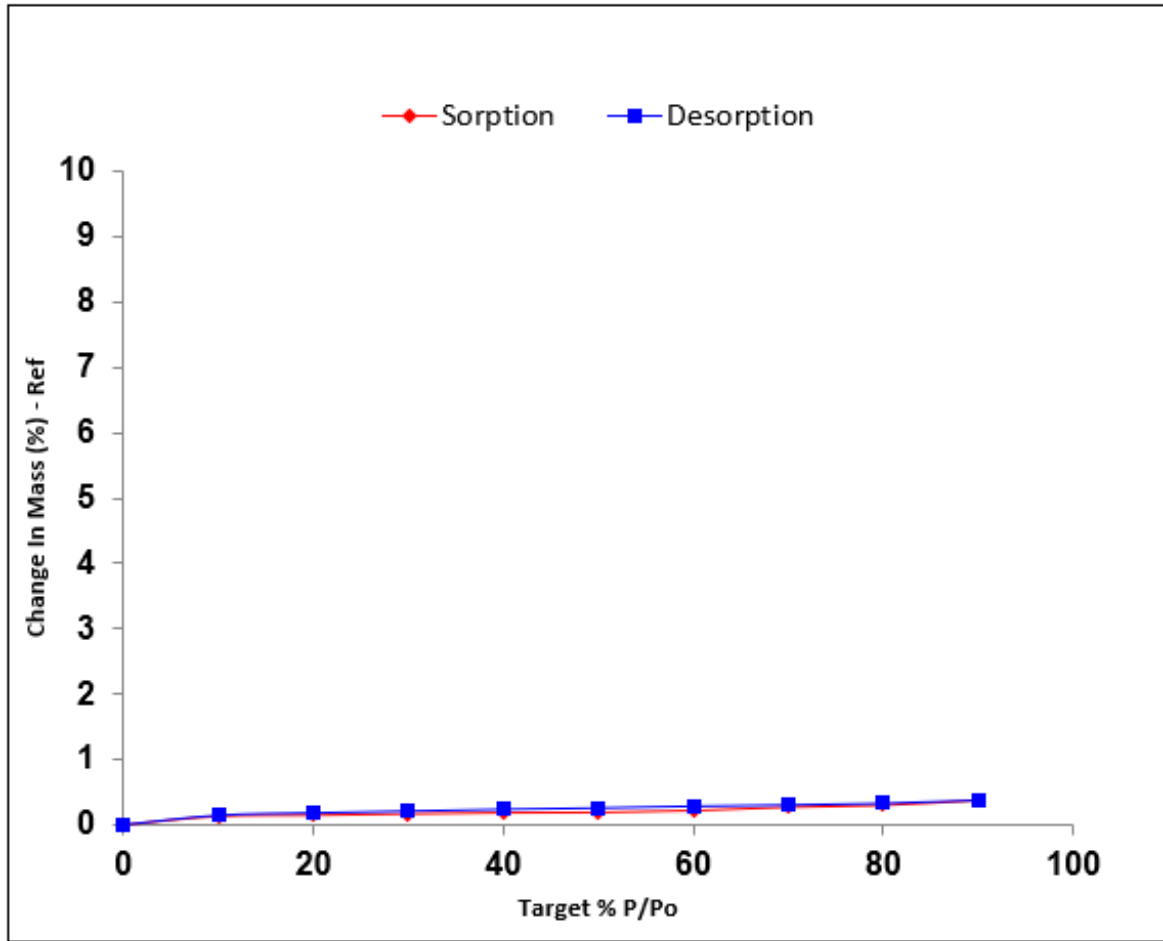


Normandie Université

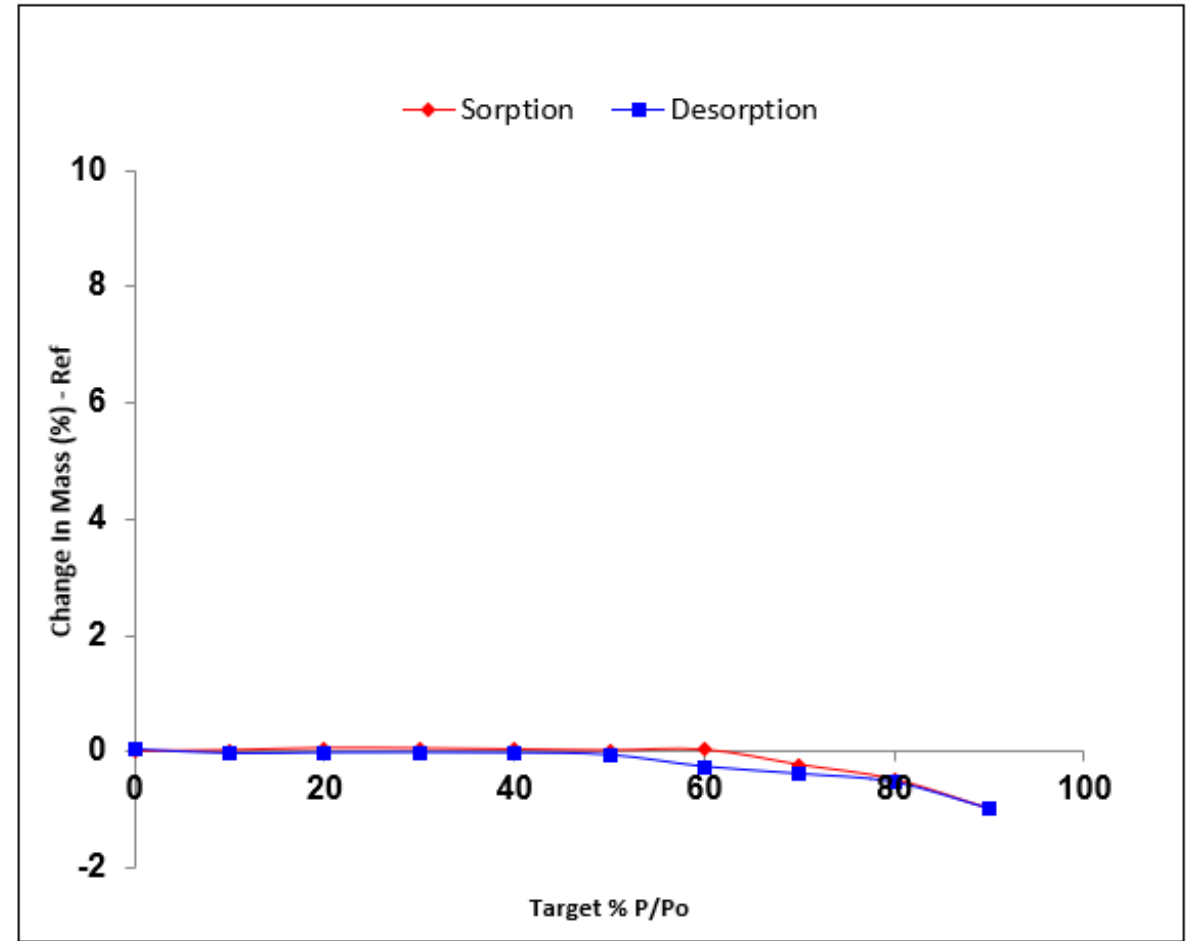


Additional slides

DVS measurements:

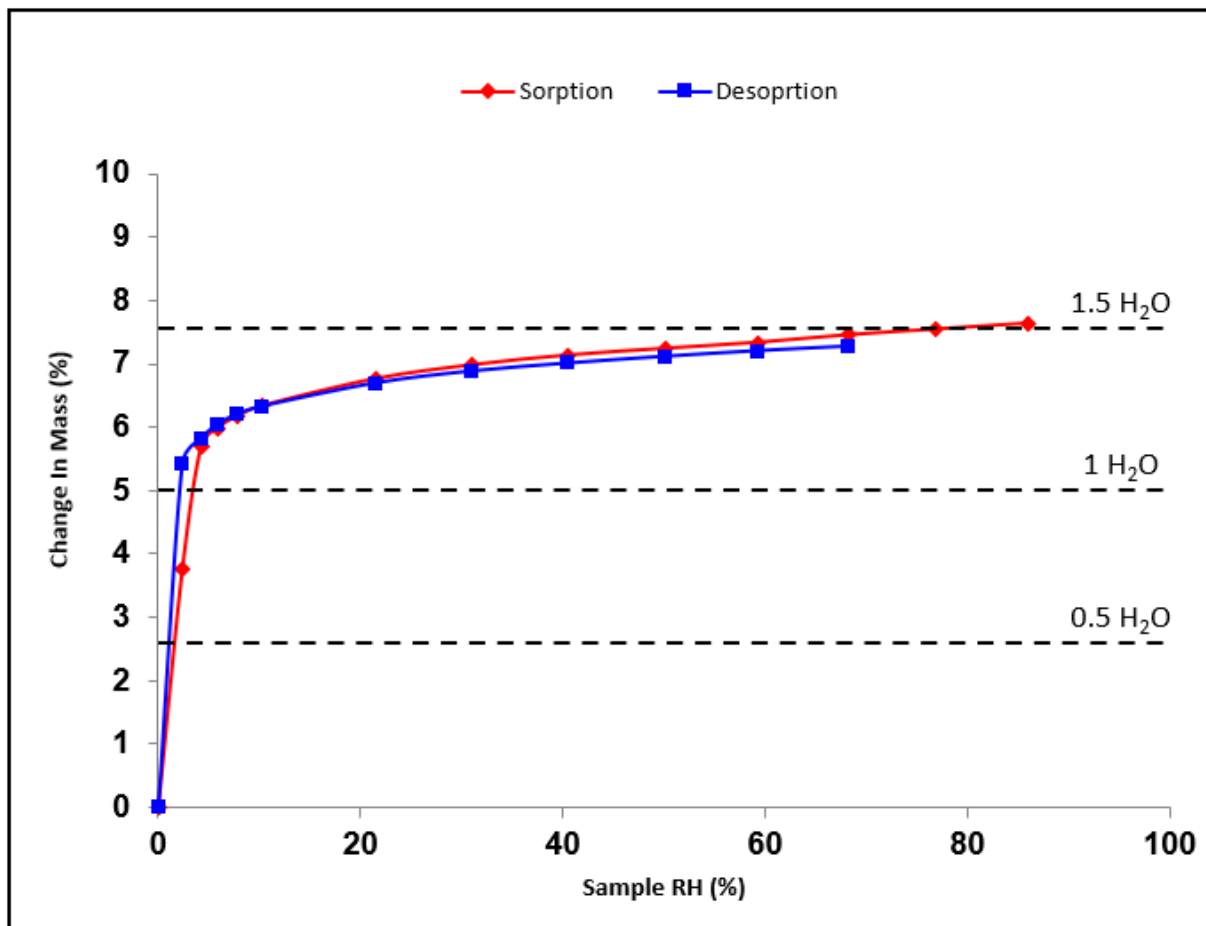


Forme I

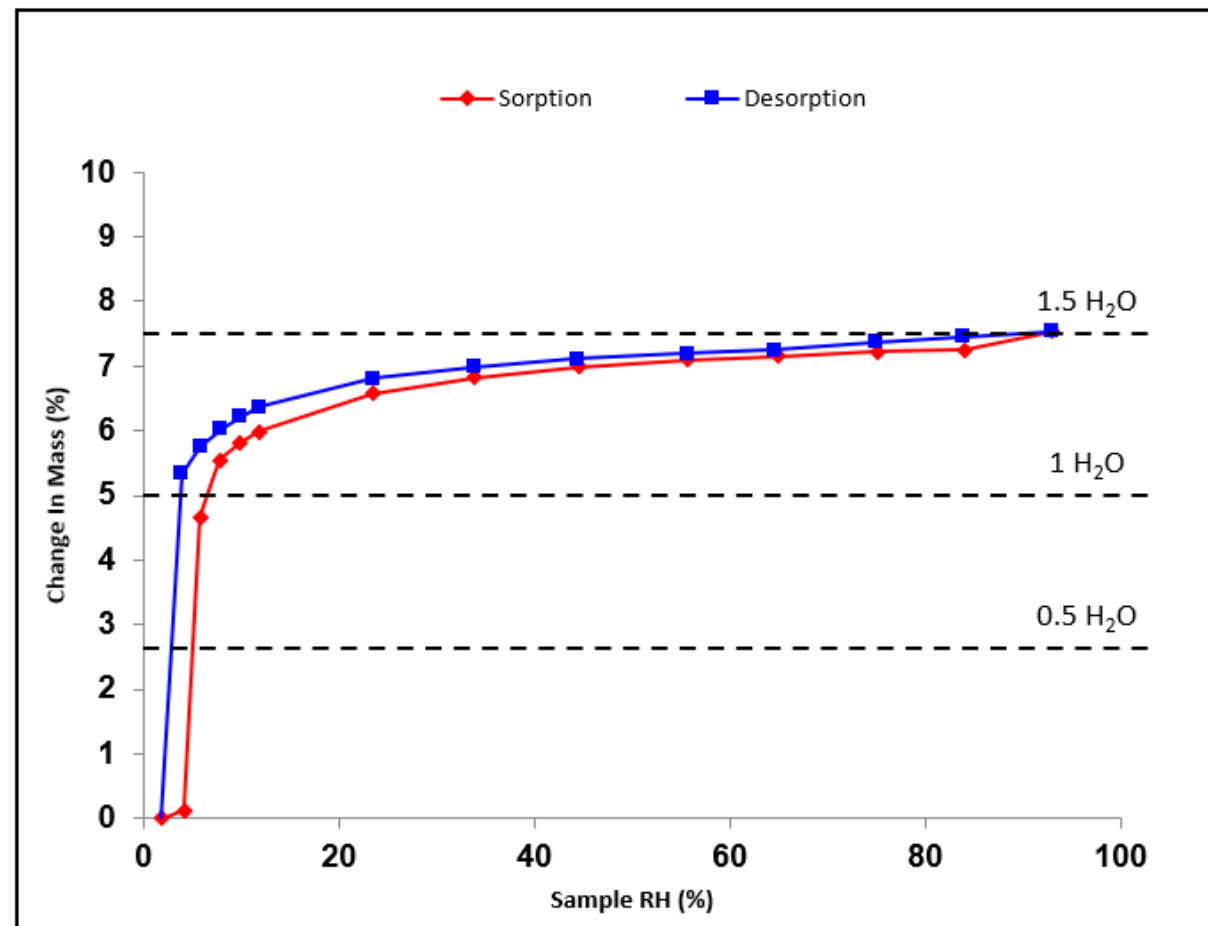


Forme II

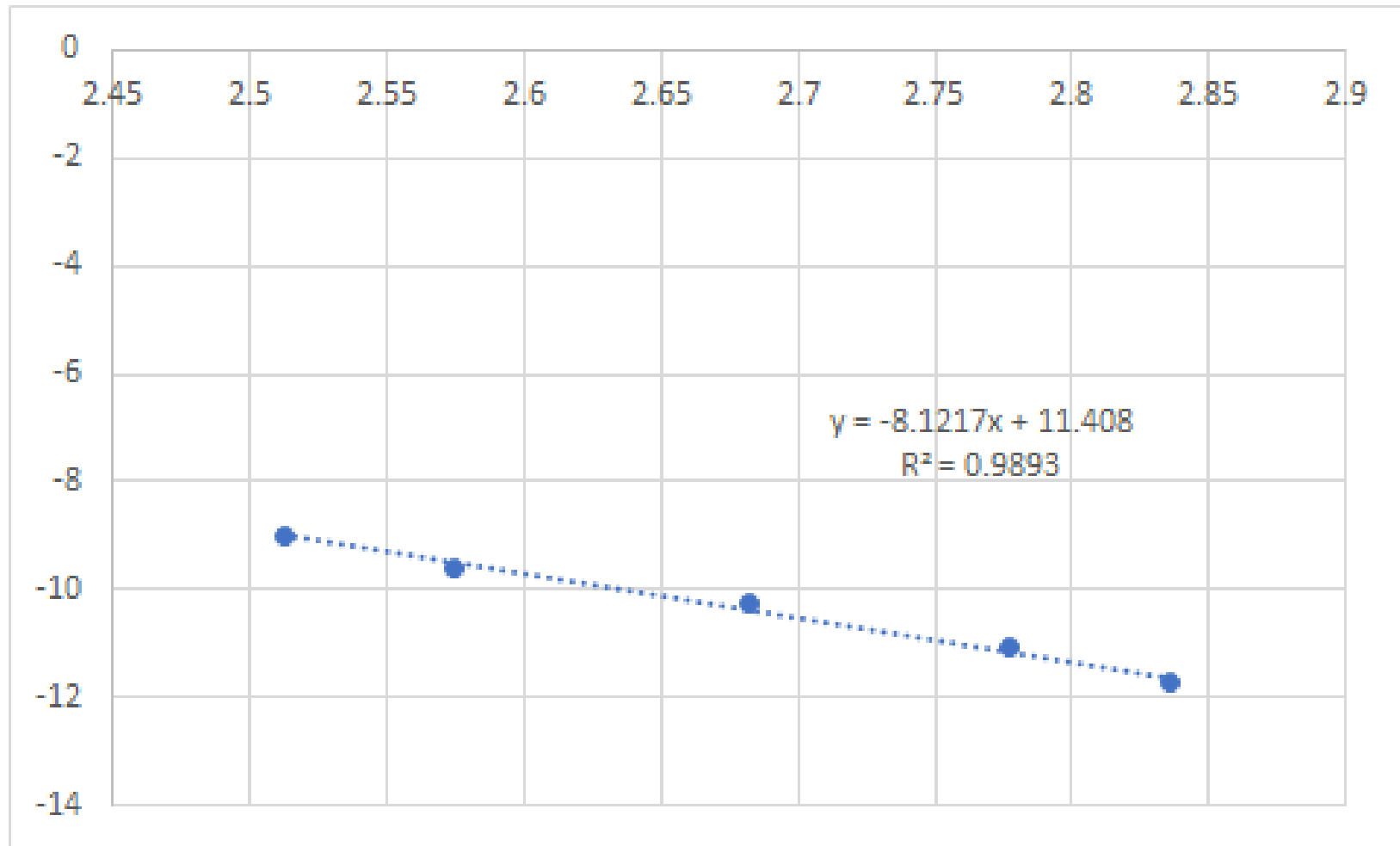
DVS measurements:



25°C



49°C



Kissinger plot curve: $\ln\left(\frac{\varphi}{T_p^2}\right) = f\left(\frac{1}{T_p}\right)$ for dehydration peak of prednisolone sesquihydrate.

Slope of the curve equals to $-\frac{Ea}{R}$