

DETERMINAÇÃO DE TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Antonio Jacy Barreto da SILVA^{1*} & Juliano Gomes BARRETO¹

¹ Universidade Iguazu - UNIG, Campus V - Itaperuna, RJ.

*Autor para correspondência: jacyfarma@hotmail.com

RESUMO

Este estudo foi baseado em avaliação de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) com o objetivo de analisar o teor do princípio ativo (P.A.) em apresentações comerciais disponíveis em Drogarias, Farmácias privadas e Unidades Públicas de Assistência Farmacêutica bem como aplicar conceitos de controle físico-químico de medicamentos na avaliação da qualidade de formulações farmacêuticas. Sendo o estudo realizado no Laboratório de Química / Físico-química da Universidade Iguazu Campus V – Itaperuna, através de análise titulométrica de 09 diferentes apresentações comerciais de ácido acetilsalicílico sendo 01 de 85mg, 04 de 100mg e 04 de 500mg. Os resultados revelaram variações significativas oscilando entre 0,20% - 3,90% para os comprimidos de 500mg e uma oscilação entre 1,30% - 3,68% para os comprimidos de 100mg, no entanto estando estas variações dentro dos limites de aceitação estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, conforme FNFB (2012, p.34), onde relata que os produtos farmacêuticos devem conter de 90% a 110% do princípio ativo declarado no rótulo de suas apresentações. Conclui-se com este estudo que as análises realizadas atendem aos padrões de qualidade no quesito teor de princípio ativo, tanto para os medicamentos de referência quanto para os medicamentos similares comercializados em farmácias e drogarias comerciais como os distribuídos por unidades públicas de assistência farmacêutica, não vindo assim a comprometer assim a biodisponibilidade do fármaco estudado.

Palavras-chave: ácido acetilsalicílico, teor de princípio ativo, titulometria.

ABSTRACT

Determination of content in active ingredient acetylsalicylic acid tablets. This study was based on evaluation of tablets of acetylsalicylic acid (ASA) in order to examine the content of active principle (PA) at trade shows available in drugstores, pharmacies and private Units Public Assistance Pharmaceutical and apply concepts of physical control-chemical medicines when assessing the quality of pharmaceutical formulations. Study being conducted at the Laboratory of Chemistry / Physical chemistry from the University Iguazu Campus V - Itaperuna through titrimetric analysis of 09 different commercial presentations aspirin 01 of 85mg, 04 of 100mg and 04 of 500mg. The results show significant variations ranging from 0.20% - 3.90% for 500mg tablets and a range between 1.30% - 3.68% for 100mg tablets, however these variations being within the acceptance limits established by the National Agency for Sanitary Vigilance, as FNFB (2012, p.34), which reports that pharmaceutical products must contain 90% to 110% of active ingredient stated on the label of your presentations. It is concluded from this study that analyzes meet the quality standards in the item content of the active ingredient for both drugs as reference for similar drugs sold in pharmacies as commercial units distributed by public pharmaceutical care, not thus coming to thereby compromise the bioavailability of the drug studied.

Keywords: acetylsalicylic acid, the active ingredient content, titrimetry.

1 – Introdução

Em agosto de 1897, Felix Hoffmann, químico da empresa Bayer, descobriu uma forma estável do ácido acetilsalicílico (AAS). A nova droga foi para o mercado, e em apenas 2 anos tornou-se o analgésico mais popular do mundo comercializado com a denominação de Aspirina®. Após um século continua sendo extensivamente pesquisada e novas propriedades tem sido descobertas (QMC, 2009).

O ácido acetilsalicílico vem sendo usado como analgésico e antipirético por centenas de milhares de pessoas desde a sua descoberta há mais de cem anos. A despeito da sua idade, o ácido acetilsalicílico ainda é o padrão para comparação e avaliação de novas substâncias e uma das drogas mais amplamente estudadas (ANVISA, 2011).

Apesar da introdução de muitos fármacos novos, o ácido acetilsalicílico continua sendo o analgésico, antipirético e anti-inflamatório mais amplamente prescrito, constituindo o padrão para a comparação e avaliação dos outros (GOODMAN & GILMAN, 2005).

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima ciclo-oxigenase, envolvida na síntese das prostaglandinas (ANVISA, 2011).

O ácido acetilsalicílico é um inibidor da enzima ciclo-oxigenase e acetilador de tromboxano A₂, o que lhe confere atividade anti-agregante plaquetária (PATRONO, 1994).

Araújo e Menezes (2012) relata que doses entre 150-300mg de ácido acetilsalicílico são capazes de suprimir a função plaquetária quase instantaneamente, e doses diárias entre 20-50mg sejam suficientes para suprimir quase completamente a síntese de tromboxano em poucos dias de terapia.

O ácido acetilsalicílico é um dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) cuja determinação dos níveis plasmáticos pode proporcionar uma forma de monitorar a terapia e a toxicidade (GOODMAN & GILMAN, 2005).

O ácido acetilsalicílico vem sendo utilizado na prevenção de eventos tromboembólicos, em doses que variam entre 50-325 mg/dia, e constantemente é alvo de pesquisas e discussões devido ao risco de eventos adversos quando em doses superiores e perda da eficácia terapêutica em baixas doses (BRASIL, 2008).

Estima-se que a ação do ácido acetilsalicílico sobre a função plaquetária dure cerca de 24horas, segundo Araújo e Menezes (2012), tempo necessário para medula óssea repor novas plaquetas para retomar a síntese da ciclo-oxigenase e posteriormente tromboxane A₂, possibilitando administrar o ASS apenas uma vez ao dia para manutenção do efeito anti-agregante.

A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. No campo da saúde, o não cumprimento das exigências e qualidades consideradas imprescindíveis podem acarretar sérias implicações como, falta de eficácia no tratamento devido à subdosagem terapêutica e efeitos tóxicos provocados por superdoses terapêuticas (KOHLENER *et al.*, 2009).

Dentre os riscos de eventos adversos existentes pela administração do ácido acetilsalicílico, Anvisa (2011) destaca: hemorragia gastrointestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena) podendo acarretar anemia por deficiência de ferro, úlcera e perfuração gastroduodenal. Sendo segundo Korolkovas e França (2007) capaz de potencializar o efeito de hipoglicemiantes.

A qualidade de um produto é dada por vários fatores que vão desde a matéria-prima até o produto final, onde estes afetam significativamente a garantia da segurança e eficácia.

Portanto espera que esses produtos apresentem a confiança proposta, independente da marca ou laboratório (CAMARGO *et al.*, 2011).

O controle dos comprimidos pode incidir sobre a dosagem dos princípios constituintes, realizando-se esta por processos químicos, físico-químicos ou biológicos (PRISTA *et al.*, 1995).

As especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos de acordo com FB (2010), que incluem desde os Insumos utilizados na fabricação das formas farmacêuticas até a embalagem utilizada para a venda, são descritas pela farmacopéia.

A identificação e dosagem dos constituintes dos comprimidos segundo Prista *et al.* (1995), é um ensaio dos mais importantes, cada nova especialidade, cuja aprovação se requiera, carece de métodos de controle que habilitem não só o farmacêutico ou o laboratório preparador, mas também as entidades oficiais, a identificar e dosear os constituintes discriminados na fórmula considerando seus princípios ativos e excluindo os diversos excipientes utilizados.

Os medicamentos industrializados no Brasil passam segundo a Lei 9787/99 a serem classificados em medicamentos de referência, genérico e similar (ANVISA, 1999).

Anvisa (2007) classifica medicamento de referência como medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

Ainda segundo Anvisa (2007), os medicamentos similares devem possuir o mesmo fármaco, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência, mas que não passaram por testes que comprovem igual efeito no mesmo espaço de tempo do que o medicamento de referência, não sendo, portanto considerados cópias fiéis destes.

De acordo com Lima *et al.* (2008), o setor farmacêutico busca, diante dos fabricantes, assegurar aos consumidores a confiabilidade e a qualidade dos medicamentos produzidos, visto que medicamentos similares e genéricos ainda são alvo de muitos questionamentos no mercado competitivo que vivemos.

O controle analítico dos fármacos tem imenso interesse, visto que os comprimidos podem apresentar quantidades de princípios ativos diferentes das indicadas na fórmula e não obstante terem um peso regular, bastando que os pós a comprimir apresentem diferentes densidades para que sejam desigualmente distribuídos (PRISTA *et al.*, 1995).

Vários pesquisadores têm buscado investigar a qualidade do medicamento comercializado, monitorando o teor de ativo farmacêutico e comparando os medicamentos genéricos e similares com o medicamento referência (CAMARGO *et al.*, 2011).

Baseado na questão problema do ácido acetilsalicílico, ser um produto farmacêutico amplamente utilizado como analgésico, antitérmico e também como profilático em quadros de distúrbios cardiovasculares, e que deve ser administrado com cautela por pacientes que apresentem quadro de insuficiência renal crônica devido ao risco de diminuição da função renal, e conseqüente agravo do quadro e evitado em indivíduos que apresentam eventos de úlceras gástricas, distúrbios de coagulação ou terapia com anticoagulantes.

Os desvios na qualidade dos medicamentos podem interferir diretamente no sucesso dos tratamentos farmacológicos e ou expor usuários a exacerbação de eventos adversos ou indesejáveis.

Os princípios ativos podem ser alterados, durante a armazenagem, pela ação da luz, umidade e calor (PRISTA *et al.*, 1995).

Busca-se com esta hipótese, demonstrar que a utilização de técnicas simples, de baixo custo e acessíveis aos profissionais farmacêuticos podem contribuir para o monitoramento da qualidade de fármacos disponíveis no mercado, garantindo seu atendimento as especificações apresentadas e a qualidade do produto.

Apresenta-se como justificativa de execução desta pesquisa, a razão de ser o ácido acetilsalicílico o analgésico mais popular presente no mercado farmacêutico, sendo comercializado em Farmácias e Drogarias privadas, sendo e também amplamente distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como analgésico e anti-agregante plaquetário administrado como profilaxia a eventos cardiovasculares. Considerando ainda que a análise físico química destas formulações visa garantir a qualidade das mesmas, frente às diversas apresentações comerciais disponíveis no mercado farmacêutico, baseado na quantificação de seu insumo ativo, permitindo assim o alcance do efeito terapêutico esperado e minimização de eventos adversos.

Com o objetivo geral de analisar o teor de insumo ativo em comprimidos de ácido acetilsalicílico disponíveis em Drogarias, Farmácias privadas e Unidades públicas de Assistência Farmacêutica, utilizando metodologia de análise físico-química acessível, de baixo custo e de fácil execução, foi possível avaliar a qualidade das apresentações comerciais disponíveis. Buscou-se também através dos objetivos específicos, aplicar conceitos de controle físico-químico de medicamentos na avaliação da qualidade de formulações farmacêuticas, estabelecer por meio de análise comparativa, a qualidade das amostras adquiridas em Farmácias e Drogarias comerciais frente às amostras distribuídas gratuitamente pelas Unidades públicas de Assistência Farmacêutica no que diz respeito ao seu teor de insumo ativo informado no produto.

2 – Metodologia

O presente estudo teve como base, a avaliação quantitativa do teor de princípio ativo em comprimidos de ácido acetilsalicílico, de formas farmacêuticas comerciais disponíveis em farmácias e drogarias privadas e de Unidades públicas de Assistência Farmacêutica, a partir de doseamento experimental com técnica de análise físico-química titulométrica descrita em farmacopeias e compêndios oficiais.

O estudo foi realizado no Laboratório de Química / Físico-química da Universidade Iguçu Campus V – Itaperuna, no decorrer das aulas práticas da disciplina de controle de qualidade físico-químico de medicamentos, e concluído em avaliação posterior realizada com a supervisão do professor da disciplina no laboratório da Universidade.

As análises aplicadas no estudo foram desenvolvidas em triplicata com amostras de comprimidos comerciais de diferentes fabricantes e apresentações, adquiridas em estabelecimentos comerciais, e de unidades públicas de assistência farmacêutica, fornecidas por alunos e colaboradores.

As amostras utilizadas foram constituídas de 09 (nove) diferentes apresentações comerciais de Ácido Acetilsalicílico sendo 01 (um) de 85mg, 04 (quatro) de 100mg e 04 (quatro) de 500mg discriminadas na Tabela 2 a seguir.

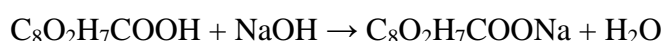
A técnica aplicada:

I- Titulométrica descrita por Feltre (1982), remendada por FB (2010).

Inicialmente experimentada em testes iniciais e avaliada com padrões de comparação em diferentes níveis de concentração que permitiram avaliar a sensibilidade e especificidade da metodologia, a mesma foi padronizada para evolução do experimento.

Na execução da técnica titulométrica, os comprimidos foram pesados e sua massa obtida registrada, o mesmo foi adicionado a um erlenmayer de 100mL, onde adicionou-se 20mL de água deionizada solubilizando-o, e após adicionado também 20mL de álcool etílico sob constante agitação. Adicionou-se 5gotas de fenolftaleína, e em seguida as amostras tituladas com solução padronizada de hidróxido de sódio 0,1mol/L até a ocorrência do ponto de viragem da reação, caracterizado pelo aparecimento da cor rósea.

A reação de neutralização do AAS ocorre segundo a equação:



O número de mols do NaOH titulado ($n_{\text{NaOH}} = 0,1\text{mol/L} \times V_{\text{NaOH}}$) é igual ao número de mols do ASS (n_{AAS}) para cada amostra pesquisada. Logo com $n_{\text{AAS}} = n_{\text{NaOH}}$ e conhecendo a massa molecular do composto AAS (180,2g/mol), foi possível calcular a massa de AAS (m_{AAS}) nos comprimidos avaliados segundo:

$$m_{\text{AAS}} = n_{\text{AAS}} \times 180,2\text{g/mol}.$$

Com a inserção de Padrões de calibração (P) e sua determinação com a técnica descrita, é possível com base nos resultados apresentados pelos Padrões de calibração, estabelecer Curva ou Fator de Calibração (FC) que permitem de forma simplificada, calcularmos estes mesmos valores de massa de AAS (m_{AAS}) pesquisados.

Fator de Calibração (FC) = Concentração de Padrão / Volume (mL) gasto de NaOH

Logo a massa dos comprimidos pesquisados de AAS podem ser obtidas com a seguinte equação:

$$(m_{\text{AAS}}) = \text{Fator de Calibração (FC)} \times \text{Volume (mL) gasto de NaOH}$$

A inserção de três ou mais Padrões de calibração (Tabela 1) permite estabelecer Curva de calibração como observado no Gráfico 1 com pontos traçados respectivamente a partir dos dados:

Concentração do Padrão X volume (mL) gasto de NaOH

Tabela 1: Padrões de Calibração Ácido Salicílico

Concentração Padrão	mL NaOH gasto
100mg	4,8mL
200mg	9,1mL
500mg	24,3mL
750mg	35,7mL

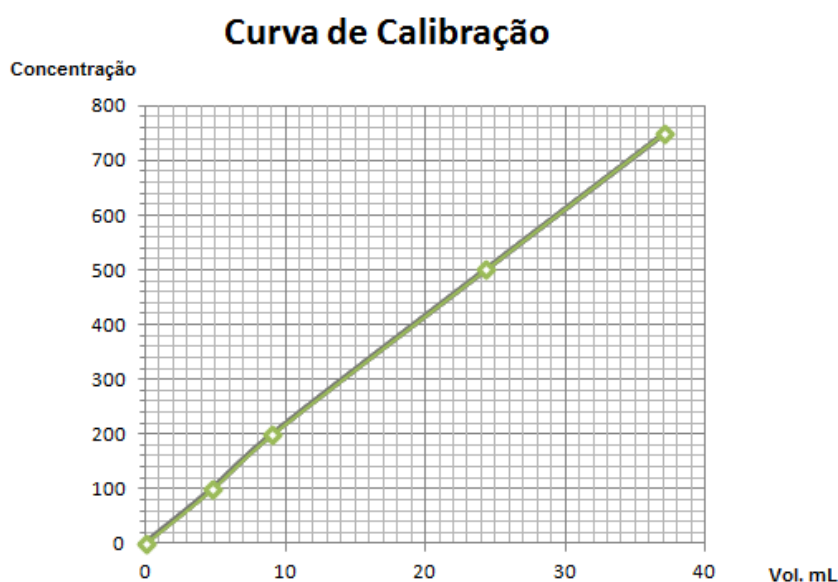


Gráfico 1: Curva de Calibração

3 – Resultados e Discussão

A metodologia utilizada apresentou boa reprodutibilidade nas análises onde cada ensaio foi realizado em triplicata, e as discrepâncias quando apresentadas foram novamente processadas em mais 2 ensaios, descartando os valores discrepantes a fim de reduzir possíveis erros de execução do procedimento analítico.

Os ensaios realizados nas apresentações de comprimidos com 500mg de Ácido Acetilsalicílico foram promovidos nas amostras comerciais de: Aspirina (Bayer) sendo determinada a concentração de 501,02mg, Sedalive (Vitapan) sendo determinada a concentração de 509,11mg, Acetisin (Pharlab) sendo determinada a concentração de 480,48mg, AS-Med (Med-Química) sendo determinada a concentração de 482,10mg.

Na análise das apresentações de Ácido Acetilsalicílico 500mg, observa-se no Gráfico 2, a ocorrência de variações nas determinações realizadas em todas as 04 amostras avaliadas, oscilando entre 0,20% - 3,90%, estando estas análises dentro dos limites de aceitação

legalmente estabelecidos. Ressalta-se também a ocorrência de uma menor variação no medicamento de referencia.

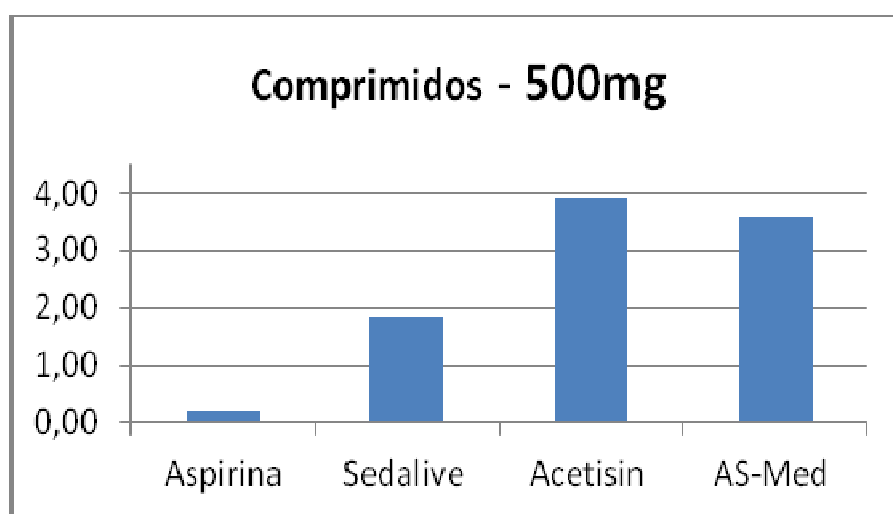


Gráfico 2: Percentual de variação no teor de P.A. segundo especificações do produto.

Já nas apresentações de comprimidos com 100mg de Ácido Acetilsalicílico foram promovidos ensaios nas amostras comerciais de: Aspirina Prevent (Bayer) sendo determinada a concentração de 103,28mg, Sedaliv (Vitapan) sendo determinada a concentração de 98,70mg, Acetildor (Sobral) sendo determinada a concentração de 96,43mg, Acetisin (Pharlab) sendo determinada a concentração de 96,32mg, AS-Med (Med-Química) sendo determinada a concentração de 97,60mg.

Na análise das apresentações de Ácido Acetilsalicílico 100mg, no Gráfico 3 foram observadas variações semelhantes entre o medicamento de referência e as outras 3 apresentações analisadas, oscilando entre 1,30% - 3,68%, que encontram-se dentro dos limites de aceitação legalmente estabelecidos.

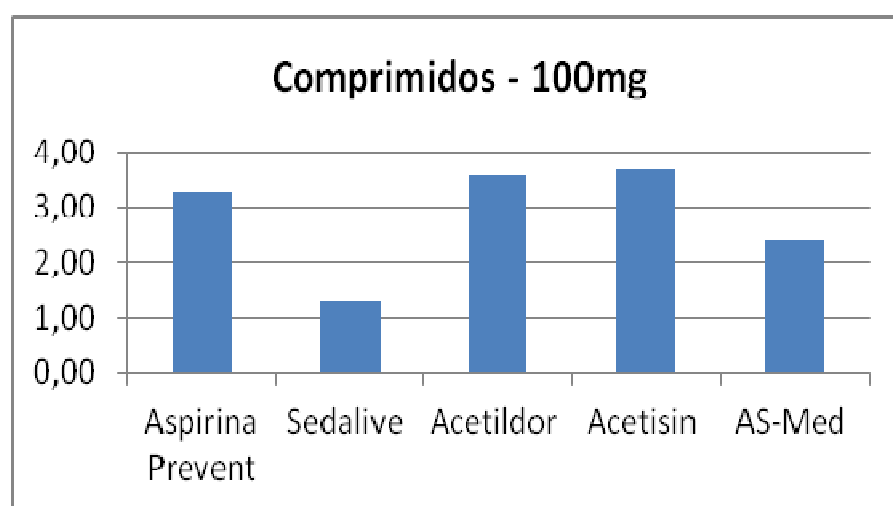


Gráfico 3: Percentual de variação no teor de P.A. segundo especificações do produto.

Também foi avaliada 01 (uma) apresentação de comprimido com 85mg de Ácido Acetilsalicílico onde os ensaios na amostra comercial de: Melhoral infantil (DM) foi

determinada a concentração de 81,04mg, o que representou uma variação de 4,66% do esperado pelo produto. Portanto dentro dos limites de aceitação legalmente estabelecidos.

Todas as variações observadas na Tabela 2, encontram-se dentro dos limites de aceitação estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, segundo aponta FNFB (2012, p.34), onde relata que os produtos farmacêuticos devem conter de 90% a 110% do princípio ativo declarado no rótulo de suas apresentações. O que também é recomendado pela Farmacopéia Britânica - BP (2009).

Tabela 2: Resultados apresentados com as análises Titulométricas

Nome Comercial	Apresentação (mg)	Titulação (mg)	Limites de Aceitação (mg)	Fabricante
Aspirina	500	501,02	450,0 – 550,0	Bayer
Aspirina Prevent	100	103,28	95,0 – 105,0	Bayer
Melhoral Infantil	85	81,04	76,5 – 93,3	DM
Sedalive	500	509,11	450,0 – 550,0	Vitapan
Sedalive	100	98,70	95,0 – 105,0	Vitapan
Acetildor	100	96,43	95,0 – 105,0	Sobral
Acetisin	500	480,48	450,0 – 550,0	Pharlab
Acetisin	100	96,32	95,0 – 105,0	Pharlab
AS-Med	500	482,10	450,0 – 550,0	Med-Química
AS-Med	100	97,60	95,0 – 105,0	Med-Química

4 – Conclusões

Com o auxílio da metodologia empregada, foi possível concluir que as amostras estudadas atendem aos padrões de qualidade estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no quesito teor de princípio ativo, e que dentre as amostras avaliadas neste estudo, tanto os medicamentos de referência quanto os medicamentos similares comercializados em farmácias e drogarias comerciais como os distribuídos por unidades públicas de assistência farmacêutica apresentam boa qualidade no que tange ao seu teor de princípio ativo em conformidade com suas respectivas especificações apresentadas, não vindo a comprometer assim a biodisponibilidade do fármaco.

Demonstra-se também através dos resultados obtidos com esta pesquisa, que técnicas simples de baixo custo e fácil execução disponíveis na Farmacopéia Brasileira, podem ser muito úteis para avaliação da qualidade de fármacos, sendo reproduzíveis a partir de análises físico-químicas principalmente nos laboratórios que ainda não dispõem de grandes recursos financeiros ou tecnológicos de última geração.

A garantia da qualidade e eficácia dos produtos farmacêuticos é dependente de constantes fiscalizações e frequentes estudos desta natureza devendo estes, serem estimulados pelas Instituições de Ensino, profissionais farmacêuticos, Agências fiscalizadoras e laboratórios oficiais.

5 – Referencias Bibliográficas

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária / Ministério da Saúde. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 10 de fevereiro de 1999.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 17, de 02 de março de 2007. Regulamento Técnico para Registro de Medicamentos Similares. Diário Oficial da União, Brasília, 05 de março de 2007. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+similares>> Acesso em 11 maio de 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária / Ministério da Saúde. Setor Regulado. Registros de medicamentos: Aspirina. 2011. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25345-1-0%5D.PDF>> Acesso em 09 de maio de 2013.

ARAUJO, B. G.; MENEZES, A. C. Dose do AAS como Anti-agregante Plaquetário. Farmacologia Clínica: textos informativos. Brasília: UNB, 2012, p. 88-89.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

BP. Farmacopéia Britânica. Monografia: Aspirin Tablets. Londres: Office, 2009. Vol. 3, p.7943-7944.

CAMARGO, C. F. A.; SÁ, V. B.; NOGUEIRA, L. G. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de Referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade/GO. Trindade: FUG, 2011.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

FELTRE, R. Química. 2ed. São Paulo: Moderna, 1982. Vol. 2, p.58-61.

FB. Farmacopéia Brasileira / Brasil. Ministério da Saúde. 5.ed. Anvisa: Brasília, 2010.

FNFB. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira / Brasil. Ministério da Saúde. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012.

KOHLER, L. F; NASCIMENTO, H. D; SCHWENGBER, E. D. L; BANDEIRA, Z. M. P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. Revista Brasileira de Farmácia. 2009, v. 90, n. 4, p. 309-315.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. Dicionário Terapêutico Guanabara. 14^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2007.

LIMA, D. M.; SANTOS, L. D.; LIMA E. M. Estabilidade no perfil de liberação in vitro de maleato de enalapril em diferentes comprimidos disponíveis comercialmente: possíveis implicações terapêuticas. Jornal de Farmácia e Biomedicina. 2008, v. 47, p. 934–937.

PATRONO C. Aspirina como droga anti-agregante plaquetária. Jornal Inglês de Medicina. 1994, v.330, p.1287-1294.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica. 5.ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1995.

QMC / UFSC. Departamento de Química. Florianópolis: UFSC, 2009. Disponível em: <<<http://www.qmc.ufsc.br/organica/aula01>>> acesso em 10 de abril de 2013.