

O dokazivanju aminopirina (dimetilaminoantipirina) s parama broma i amonijaka

Vukčević-Kovačević, V.; Živković, H.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1953, 9, 289 - 295**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:660982>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Farmaceutski glasnik

Glasilo Farmaceutskog društva Hrvatske

GOD. IX.

ZAGREB, JUL 1953.

BR. 7.

NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

V. Vukčević-Kovačević i H. Živković:

O dokazivanju aminopirina (dimetilaminoantipirina) s parama broma i amonijaka

(Primljeno 10. VI. 1953.)

Ispitivanja reakcije aminopirina s parama broma i amonijaka provedena su iz razloga, što je pri postupku filtracijske kromatografije smjesa, koje sadržavaju aminopirina, bila potrebna reakcija boje, kojom bi se na papiru za filtriranje mogla utvrditi njegova lokacija (1).

Razgradnja odnosno promjene 4-supstituiranih antipirina zavise od reagensa, temperature i dr. (2). Poznato je da je aminopirin jak redukcijski agens i da pri reakcijama s oksidansima intermedijarno dolazi do stvaranja modrih pirazolskih boja (3). Kako je dimetilamino-skupina s obzirom na oksidanse često vrlo reaktivna, smatra se, da su navedene reakcije boja u vezi s tom skupinom (4).

Pri oksidaciji aminopirina s kalijevim permanganatom uz sumpornu kiselinu, dobiva se bezbojna otopina (4). S vodikovim peroksidom dobiva se, uz uvjete, α -metil- α -acetil- β -fenil- (dimetiloksamil)-hidrazin (diokspiramidon) (5).

Prema Barrau (6) oboji se otopina aminopirina dodatkom kalijeva dikromata ili amonijeva vanadata uz sumpornu kiselinu smeđe, a boja se zatim mijenja u zelenu. Vjerojatno je, da je tu boja uvjetovana redukcijom reagensa, a ne oksidacijskim produktom aminopirina.

Otopina aminopirina oboji se modro ili ljubičasto djelovanjem različitih reagensa.

Valdigué (7) navodi, da se otopina aminopirina sa Schiffovim reagensom oboji intenzivno crvenoljubičasto (osjetljivost reakcije 1:10.000). Produkt je stabilan, no sastav mu autor nije istražio. Sa i Marsico (8) predlažu mikroke-mijsku reakciju, koja se izvodi pomoću otopine kupri-klorida i natrijeva bromida. Pri ovoj reakciji dobiva se modroljubičasta, pa ružičasta boja (osjetljivost reakcije 1:20.000). Autori smatraju, da se radi o kupri-kompleksu.

Pri brojnim drugim reakcijama aminopirina obično se radi o stvaranju nestabilnih oksidacijskih produkata.

Filehne (9) navodi, da se otopina aminopirina prolazno oboji ljubičasto dodatkom natrijeva nitrita uz sumpornu kiselinu ili dodatkom dimljive dušične kiseline. Prema Hoffmannu (10) se djelovanjem dušičnate kiseline otopina aminopirina oboji modro. Reakcija s nitritom uz kiselinu je osjetljivija, ako se umjesto sumporne doda octena kiselina (11). Moulin (12) nalazi, da je reakcija s dušičnom kiselinom pozitivna samo kad ova sadržava dušičnate kiseline. Sperling (13) izvodi reakciju tako, da otopinu aminopirina, nakon dodatka dušične kiseline, podlije s koncentriranom sumpornom kiselinom. Pritom ljubičasta boja prijederi u žutu. Produkt modre boje dobiva se također dodatkom srebrnog ili merkuri-nitrata (12). Srebrni nitrat predložio je Pevénasse (14). Dodatkom ovog reagensa otopina aminopirina oboji se intenzivno modro, zatim ljubičasto i izlučuje se elementarno srebro; u višku dušične kiseline srebro se otopi, a ljubičasta boja oštane još neko vrijeme stalna. Prema Kuhlbergu i Pressmannu (15) pri toj se reakciji dobiva ljubičasta pa ružičasta boja tekućine uz istovremeno izlučivanje koloidnog srebra.

S feri-kloridom oboji se otopina aminopirina modroljubičasto (10) ili modro (15), a boja brzo blijedi (9), odnosno mijenja se u žutu, uz koncentriranu sumpornu kiselinu u blijedožutu (11). Ova reakcija iskorištena je za mikrokemijsko dokazivanje feri-iona (16). Reakcija se može izvesti i s kalijevim feri-cijanidom uz olovni acetat (17).

Reakcija modre boje dobiva se i djelovanjem enzima odnosno oksidaza (10), na pr. s Gummi arabicum (18). U nazočnosti krvi uz vodikov peroksid i kiselinu oboje se i vrlo razrijeđene otopine aminopirina ljubičasto (10).

Grijanjem otopine aminopirina s vodikovim peroksidom dobiva se također produkt modre boje (4); za reakciju pogodna temperatura je 60°—70° (18). Ako se otopini aminopirina doda natrijeva peroksida i sumporne kiseline, ili natrijeva persulfata (6), ili kalijeva sulfata (19), javlja se modroljubičasta, pa ljubičasta, zatim crvena, ružičasta i konačno žuta boja. Kao reagens predlaže se i amonijev persulfat (15).

Stvaranje modre ili ljubičaste boje postizava se i s natrijevim hipokloritom (18) kao i s jodom i bromom. Jolles (4) predlaže reakciju s otopinom joda u etanolu za dokazivanje aminopirina u mokraći. Kad se reagens oprezno nadlije, dobiva se prsten ljubičastocrvene, zatim crvenosmede boje. Reakcija je vrlo osjetljiva, ako se upotrebi 0,1 n-I (19). Chiarino (20) predlaže kolorimetrijski postupak za određivanje aminopirina s otopinom jod-kalijev jodid; kad se reakcija izvodi u nazočnosti supstancija, koje u molekuli sadržavaju terciarnu amino-skupinu, reakcija je maskirana smeđim talogom. Ovaj talog ukloni se pomoću sumporaste kiseline. Dodatkom amonijaka mijenja se ljubičasta boja u stabilnu žutu.

Reakciju s bromom navodi već Jolles (4). Autor je izvodi s otopinom broma u etanolu. Prema Hoffmannu (10) oboji se otopina aminopirina s bromom sivo, u većoj koncentraciji crno. Otopina aminoantipirina oboji se ljubičastocrveno, a boja se uz dodatak amonijaka gubi, sa sumpornom kiselinom se opet javlja, dok se s viškom broma razara. Barral (6) izvodi reakciju na aminopirin s bromnom vodom i dobiva ljubičastu, zatim ružičastu i napokon žutu boju. Kitamura i Sunagawa (21) navode, da se dodatkom kao po kap broma, otopina aminopirina oboji najprije modro, zatim boja prelazi u crvenu, pa narančastožutu i konačno u crvenu. Jung (22) pak predlaže izvedbu reakcije s bromom uz β -naftol, pri čemu se dobiva ljubičastocrvena boja.

Gemeinhardt (23) je pri ispitivanjima mureksid-reakcije našao, da nakon dodatka bromne ili klorne vode aminopirinu i isparivanjem tekućine zaostaje žut do crvenkastosmeđi ostatak. Ovaj se ostatak s amonijakom oboji modro, pa ljubičasto, zatim ružičasto, a stajanjem otopina postane gotovo bezbojna.

Za reakcije boja, koje se izvode na papiru za filtriranje, pogodno je upotrebiti reagens u obliku para. Kako aminopirin daje obojene reakcijske produkte s bromom odnosno s bromnom vodom, ispitivali smo uvjete izvedbe reakcije aminopirina s parama broma na papiru za filtriranje.

Pritom se pokazalo, da se reakcija na aminopirin s bromom na papiru za filtriranje može izvoditi na više načina, a nastale boje kao i slijed promjena



boja, do kojih dolazi pri niže opisanim postupcima, pružaju mogućnost za dokazivanje aminopirina.

Eksperimentalni dio

Tok reakcije u otopini aminopirina.

Reakciju aminopirina s bromom ispitivali smo najprije u epruveti. Za ispitivanja upotrebljena je otopina aminopirina u kloroformu, a kao reagens služila je bromna voda. Za izvedbu reakcije uzimali smo 1 ccm 1% otopine aminopirina, a bromne vode 1—3 kapi ili 10—15 kapi ili 1 ccm. Na taj način dobivaju se dva sloja — voda, kloroform — te se može promatrati tok reakcije u jednom i u drugom otapalu.

Dodatkom 1—3 kapi bromne vode smjesa se oboji m o d r o, a boja uskoro prijeđe u zelenkastožutu.

Dodatkom 10—15 kapi bromne vode, vodeni se sloj oboji žuto do crvenosmeđe i zamuti se, dok se sloj kloroforma oboji m o d r o, pa žuto do crvenosmeđe. Kad se smjesa zatim promućka, boja vodenog sloja promijeni se preko zelenomodre u l j u b i č a s t u do crvenoljubičastu. Ovaj produkt se polako otapa u kloroformu i nakon stajanja od kojih 15—20 min. uz povremeno mućkanje, sloj kloroforma se oboji c r v e n o. Dužim stajanjem boja otopine produkta u kloroformu postane intenzivnija, dok je vodeni sloj, bezbojan. Ako se sloj kloroforma odijeli i ostavi da kloroform otpari, zaostaje ostatak glatke, sjajne površine, boje crvene kao rubin.

Dodatkom 1 ccm bromne vode vodeni se sloj oboji žuto do crveno-smeđe i zamuti se. Sloj kloroforma oboji se modro, zatim žuto do crvenosmeđe i također postane mutan. Kad se smjesa promućka, sloj kloroforma se izbistri, a vodeni se sloj oboji z e l e n o, pa modro, zatim modroljubičasto. Ponovnim mućkanjem, boja vodenog sloja opet se promijeni u z e l e n u. Boja prelazi u kloroform, pa vodeni sloj postane gotovo bezbojan. Ako se smjesa ostavi neko vrijeme stajati, boja sloja kloroforma promijeni se u zelenosmeđu. Promjena boje u zelenu može se mućkanjem smjese ponavljati dok sloj kloroforma konačno ne postane crvenosmeđ.

Tok reakcije na papiru za filtriranje.

Pri ispitivanju toka reakcije na papiru za filtriranje mijenjali smo uvjete s obzirom na vrijeme djelovanja para broma i s obzirom na nazočnost vode. Pokusi su vršeni na papiru za filtriranje Whatman br. 1, jer on služi za filtracijsku kromatografiju.

a) Ako se na papir za filtriranje stavi 1 kap (0,01 ccm) 5% otopine aminopirina u etanolu i pošto etanol ishlapi, papir izloži parama broma (na grlu boce sa svježe priređenom zasićenom bromnom vodom), mrlja se oboji modrozeleno, nakon 3—5 sek. žuto (I), nakon $\frac{1}{2}$ —1 min. narančasto (II).

I — Izvan para broma, žuta boja mrlje prelazi opet u modrozelenu, a zatim izblijedi. Stajanjem oboji se rub, a ponekad i cijela mrlja l j u b i č a s t o.

II — Izvan para broma, narančasta boja mrlje prelazi u žutu, pa u smeđastu stajanjem u ljubičastu i konačno u n a r a n č a s t u.

S 1% otopinom boje su blijede i nisu tako izrazite.

b) Ako se nakon djelovanja para broma papir provlaži vodom pomoću raspršivača:

Tablica 1.

Promijene boja osušene mrlje jedne kapi (0,01 cm) otopine aminopirina u etanolu na papiru za filtriranje pošto se pri i j djelovanja para broma papir provlaži vodom.

Vrijeme djelovanja para broma	5% otop.			1% otop.		
	U parama broma	Izvan para broma	Nakon djelovanja para amonijaka	U parama broma	Izvan para broma	Nakon djelovanja para amonijaka
1 sek.	Mrlja: ljubičasta	ružičasta	gotovo bezbojna	svijetlo-ljubičasta	bljedo-ružičasta	gotovo bezbojna
3 sek.	" zatim ljubičastomodra	ljubičasta zatim ružičasta	bljedo-smeđasta	" zatim svijetlo-ljubičastomodra	svijetlo-ljubičasta zatim ljubičasta	bljedo-smeđasta
5 sek.	" zatim modra	"	smeđa*)	" zatim svijetlo-zelenožuta	"	"
1/2 min.	" zatim zeleno-žuta, pa narančasta	žuta, pa bljedoružič. ljubičasta	tamno-smeđa*)	" zatim žuta, pa narančasta	"	"
1—5 min.	" tamno narančasta	"	"	"	"	"

*) Boja mrlje nije uvijek izrazita, već može sadržavati primjesu ljubičaste boje.

- I — Žuta boja mrlje prelazi u ružičastoljubičastu i ponekad se javlja rub zelene boje.
Boja zatim izbledi. Stajanjem oboji se rub pa postepeno i mrlja ljubičasto, dužim stajanjem narančasto.
S 1% otopinom reakcija je uglavnom negativna.
- II — Narančasta boja mrlje prelazi u zelenu. Boja zatim izbledi. Stajanjem oboji se mrlja smeđasto, dužim stajanjem narančasto.
S 1% otopinom dobiva se također mrlja zelene boje, no stajanjem boja se gubi i samo rub postane blijedoljubičast.

c) Ako se papir, pošto etanol ishlapi, najprije provlaži vodom i tek tada djeluje parama broma, dolazi do nešto drugačijeg slijeda boja. Promjene boja, koje se uz taj uvjet dobivaju djelovanjem para broma za vrijeme od 1—30 sek. i 1—5 min., navedene su u tablici 1.

Da bismo ispitali utjecaj amonijaka na dobiveni obojeni reakcijski produkt, papir smo, pošto višak broma ishlapi, stavljali u pare amonijaka na grlu boce sa 30% amonijakom. Rezultati dobiveni pri ovim ispitivanjima također su uvršteni u tablicu 1.

Ispitujući osjetljivost reakcije izvedene uz ove uvjete, ustanovljeno je, da se dobiva mrlja još zamjetljive blijedoljubičaste boje sa 1 kapi (0,01 ccm) 0,09% otopine aminopirina nakon djelovanja para broma za vrijeme od 30 sek. (granič. konc. 1 : 1100). Nešto veća osjetljivost postizava se, ako se mrlja nakon djelovanja para broma izloži parama amonijaka. Kad se s parama broma djeluje kojih 5 min., a zatim papir stavi u pare amonijaka, dobiva se mrlja još vidljive žućkastosmeđaste boje sa 1 kapi (0,01 ccm) 0,04% otopine aminopirina (granič. konc. 1 : 2500).

Kako se vidi, reakcija aminopirina s bromom na papiru za filtriranje uglavnom je slabo osjetljiva, ako se papir prethodno ne provlaži vodom, ili ako se vodom provlaži tek nakon djelovanja para broma. No uz te uvjete dobiva se nestabilan produkt zelene boje, koji u pristupačnoj literaturi nije naveden.

Reakcija je osjetljivija, ako se papir najprije provlaži vodom, a zatim izloži parama broma i amonijaka.

Za utvrđivanje lokacije aminopirina s bromom i amonijakom pri filtracijskoj kromatografiji farmaceutskih smjesa, najprikladnija je pod c) opisana izvedba reakcije. Uz te uvjete naime izvede se i reakcije boja, koje s parama broma i amonijaka daju različite druge komponente farmaceutskih smjesa (1), pa ih se može usporedo dokazati ovim zajedničkim reagensima.

Zaključak

Ispitani su uvjeti izvedbe reakcije aminopirina s parama broma i amonijaka na papiru za filtriranje (Whatman br. 1). Nastale boje i slijed promjena boja, do kojih pri reakciji dolazi, mogu se iskoristiti za dokazivanje aminopirina.

1. Reakcija je najprije ispitivana u epruveti dodatkom bromne vode jednom ccm 1% otopine aminopirina u kloroformu. Pritom je ustanovljeno, da o količini bromne vode zavisi, da li će nastati produkti modre (1—3 kapi bromne vode) ili ljubičaste do crvene boje (10—15 kapi bromne vode), koji su opisani u literaturi. Dodatkom 1 ccm reagensa dobiva se produkt zelene boje.

2. Pri ispitivanju reakcije na papiru za filtriranje pokazalo se, da slijed promjena boja zavisi ne samo o trajanju djelovanja para broma, već i o nazočnosti vode.

Reakcija je razmjerno slabo osjetljiva, ako se papir prethodno ne provlaži vodom, ili se papir provlaži vodom tek nakon djelovanja para broma.

Reakcija je osjetljivija, kad se parama broma djeluje, pošto se papir provlaži vodom (granič. konc. 1 : 1100), a zatim djeluje parama amonijaka (granič. konc. 1 : 2500) (tablica 1).

Pri filtracijskoj kromatografiji farmaceutskih smjesa, koje sadržavaju aminopirina, za utvrđivanje njegove lokacije najprikladnija je pod c) opisana reakcija s parama broma i amonijaka.

(Iz Zavoda za farmaceutsku kemiju Farmaceutskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.)

Reaction of dimethylaminoantipyrine on filter paper by means of the vapour of bromine and ammonia

By V. Vukčević-Kovačević and H. Živković

Summary

The change of colours owing to the action of bromine and ammonia upon aminopyrine can be exploited for the identification of aminopyrine on filter paper.

1. The reaction has been examined first in a testing tube on adding bromine water to 1 ccm of a 1% solution of aminopyrine in chloroform. It is found, that the quantity of bromine water is responsible whether a blue (1—3 drops of bromine water) or a violet or red colour (10—15 drops of bromine water), cited in literature, forms. On adding 1 ccm of the reagent a product green in colour is obtained.

2. The reaction was thereupon examined on filter paper (Whatman No. 1). It is found, that the change of colours of the spot of aminopyrine on filter paper is influenced not only by the time of the action of bromine but also by water:

a) If one drop (0,01 ccm) of a 5% solution of aminopyrine in ethanol is placed on a piece of filter paper, and — when the solvent evaporates — is exposed to the vapour of bromine, the spot becomes first blue-green, then after 3—5 sec. yellow(I), after $\frac{1}{2}$ —1 min. orange(II) in colour. After the exposure to the vapour of bromine:

I — The yellow spot becomes blue-green again, then the colour fades. On standing, the border of the spot, sometimes the whole spot also, become violet in colour.

II — The orange spot turns yellow, then brownish, on standing violet and finally orange.

b) If after the exposure to the vapour of bromine, the paper is sprayed with water:

I — The yellow spot becomes violet-pink, sometimes with a green outward border. The colour then fades. On standing, the border first, and then the spot, become violet, then orange.

II — The orange spot turns green. Then the colour fades. On standing, the outward border and gradually the whole spot become violet, finally orange in colour.

c) If the paper, when the solvent evaporates, is first sprayed with water and then exposed to the vapour of bromine, the spot becomes first violet, then blue, yellow-green, yellow and finally orange in colour. After the exposure to the vapour of bromine, the colour changes into violet-pink. If thereupon the spot is exposed to the vapour of ammonia, the colour of the spot turns brownish to brown, depending on the time of the exposure to the vapour of bromine and the concentration of the examined solution.

The reaction carried out in absence of water is not sensitive. The sensitivity increases if the paper is exposed to the vapour of bromine after spraying it with water (limit conc. 1:1100), and thereupon is exposed to the vapour of ammonia (limit conc. 1:2500).

By rendering visible the components of pharmaceutical preparations containing aminopyrine, when chromatographed on filter paper by means of the filtration chromatography procedure c) suits best.

(From the Institute for Pharmaceutical Chemistry at the Faculty of Pharmacy, University Zagreb.)

Literatura — References

- (1) V. Vukčević-Kovačević, *Acta Pharm. Jug.* 3, 27 i 37 (1953).
- (2) P. Duquenois, *Bull. Soc. Chim. France* 520 (1950).
- (3) W. Awe i E. Stoy, *Naturwissenschaften* 37, 452 (1950).
- (4) A. Jolles, *Z. anal. Ch.* 37, 441 (1898).
- (5) R. Charonnat i R. Delaby, *C. r. Acad. Sci.* 189, 850 (1929); *C. r. Acad. Sci.* 189, 1285 (1929); *C. r. Acad. Sci.* 190, 59 (1930); *Bull. Sci. Pharmacol.* 37, 7 i 75 (1930) — ref. C 1930 II. 1988.
- (6) E. Barral, *J. Pharm. Chim.* (6) 18, 301-Pharmaz. Zhalle 1903, 616 — ref. E. Merck: Reagenzien Verzeichnis 1932, 32.
- (7) A. Valdiguié, *J. Pharm. Chim.* 8, 506 (1928) — ref. C 1930 II. 240.
- (8) A. Sa i A. D. Marsico, *Anal. Asoc. quim. Argentina* 31, 60 i 202 (1943) — ref. C A 1944, 527ⁱ i 5746^z.
- (9) W. Filehne, *Z. Klin. Med.* 32, 568 — ref. C 1897 II. 528.
- (10) P. Hoffmann, *Archives intern. de Pharmacodyn. et de Thérap.* 6, 171 (1899) — ref. C 1899 II. 840.
- (11) A. Monferrino, *G. Farm. Chim.* 58, 145 — ref. C 1909 I. 2029.
- (12) A. Moulin, *Ann. Chim. Analyt. Appl.* 16, 220 — ref. C 1911 II. 399.
- (13) F. Sperling, *Z. Oesterr. Apoth. V.* 44, 51 (1906).
- (14) Pevenasse, *Annales de Pharm.* 385, 1910 — ref. E. Merck: Reagenzien Verzeichnis 1932, 469.
- (15) L. M. Kuhlberg i S. J. Pressmann, *Farmac. Kijev* — 13, 17 (1940) — ref. C 1940 II. 3366.
- (16) P. Wenger i R. Duckart, *Helv. Chim. Acta* 27, 757 (1944).
- (17) L. Rosenthaler, *Chem. Ztg.* 56, 441 (1932) — ref. C 1932 II. 1148.
- (18) G. Rodillon, *J. Pharm. Chim.* 17, 172 — ref. C 1903 I. 642.
- (19) N. Schoorl: *Organska analiza*, Amsterdam — ref. C 1935 I. 2569.
- (20) J. C. Chiarino, *Anal. asoc. quim. farm. Uruguay* 46, 9 (1943) — ref. C A 1944, 2288^z.
- (21) R. Kitamura i G. Sunagawa, *J. Pharmac. Soc. Japan* 60, 65 (1940) — ref. C 1940 II. 1288.
- (22) K. Jung, *Pharm. Z.* 86, 542 (1950) — ref. C A 1951, 1298^d.
- (23) K. Gemeinhardt, *Pharm. Z.* 85, 218 (1949) — ref. C A 1949 6785^d.

REFERATI

Galenska farmacija

**ISKUSTVA S PRIMJENOM KARI-
ONA (SORBITA) MJESTO GLICEROLA**
[Apot. Körber, Dtsch. Apoth.-Ztg. 93,
9 (1953).]

Sorbit pripada, poput glikola i glicerola, u grupu viševalentnih alkohola (polialkohola). On je šestovalentan alkohol formule $C_6H_8(OH)_6$. Upotrebljava se u farm. praksi u 65% vodenj otopini pod imenom tekući karion (Karion-flüssig), produkt tvornice E. Merck, Darmstadt. Na temelju mnogih paralelnih pokusa autor je ustanovio, da otopina sorbita može zamijeniti glicerol u raznovrsnim suspenzijama (Schüttel-mixturen), pri čemu se pokazalo, da karion dulje zadržava čestice u raspršenom

stanju, zatim u Gelatina Zinci uz potreban dodatak konzervansa. Otopina sorbita lako podnosi dodatak 10% boraksa ili Acid. boric., 10% Acid. tannic., samo je otapanje nešto teže, zatim Lugolovu otopinu i 10% Acid. citric. Supozitoriji s karionom mogu se lakše izraditi i dulje se vremena drže od glicerolskih. U klizmama može karion skoro potpuno zamijeniti glicerol.

Ne podnosi međutim dodatak fenola, a niti Pb. acet. bas. sol. U Ung. Glyceroli ne može zamijeniti glicerol, jer konačni produkt nije jednake konzistencije kao onaj dobiven s glicerolom.

Prema tome se nadaje zaključak, da tekući karion (sorbit) ne može bez daljega i svagdje zamijeniti glicerol. Zamjena dolazi u obzir samo u klizmama,