

# Nowoczesne rozwiązania w technologii zaufanych i skutecznych farmakologicznie substancji leczniczych

## The modern solutions in the technology of trust and pharmacologically effective medicinal substances

Michał Krzysztof Kołodziejczyk, Michał Jakub Nachajski

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie:

Skuteczność i efektywność terapii jest zależna od skutecznego uwolnienia substancji biologicznie czynnej (API) z postaci leku w odpowiednim miejscu i czasie. Aby substancja lecznicza mogła się wchłonąć, musi się znaleźć w docelowym miejscu absorpcji w rozproszeniu molekularnym. Właściwości fizykochemiczne API i oczekiwana *compliance* terapii decydują o tym, iż nie jest możliwe podawanie leków jedynie w postaci rozтворów. Wprowadzenie do terapii tabletek do sporządzania zawiesiny stanowi bardzo dobrą alternatywę dla dotychczas stosowanych postaci leku, szczególnie w odniesieniu do antybiotyków. Forma tabletki do sporządzania zawiesiny gwarantuje również lepszą stabilność samej substancji czynnej, ograniczając możliwość jej inaktywacji, np. w drodze hydrolizy w środowisku wodnym. Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny tabletki do sporządzania zawiesiny z azytromycyną daje lekarzowi dodatkowe narzędzie, oprócz już istniejących postaci leku, w celu zwiększenia efektywności farmakoterapii i uzyskiwania pełnej *compliance*.

### Abstract:

The effectiveness and the efficiency of therapy depends on whether the active pharmaceutical component will be released from the drug form at the right time and place. In order to absorb the drug substance, it must be molecularly dispersed in the place of absorption. Due to the physicochemical properties of the drug substance and therapeutic compliance, it is not possible to administer of drugs only in the solutions' form. The application of the dispersible tablets in therapy is a very good alternative to the previously used drug forms, especially to antibiotics. The dispersible tablets guarantee also better stability of the active ingredient itself limiting the possibility of hydrolysis of the active substance in the aqueous environment. Currently, the placing on the market of dispersible tablets with azithromycin gives the physicians an additional tool, in addition to the existing forms of the drug, to increase the effectiveness of pharmacotherapy and to obtain a full compliance.

**Słowa kluczowe:** tabletki do sporządzania zawiesiny, *compliance*, azytromycyna

**Key words:** dispersible tablets, compliance, azithromycin

### Wstęp

O skuteczności terapii, czyli o tym, czy substancja lecznicza zadziała w oczekiwany sposób, decyduje w dużej mierze to, czy uwolni się ona z postaci

leku w odpowiednim czasie i miejscu, co umożliwi jej wchłonięcie. Nie od dzisiaj wiadomo, że aby substancja lecznicza mogła wchłonąć się ze światła przewodu pokarmowego, musi zaistnieć np. w prze-

strzeni jelita w rozproszeniu molekularnym. Mając na uwadze powyższe, należałoby przyjmować wszystkie leki w postaci roztworów. Nie jest to jednak możliwe w każdym przypadku, przeszkodą są bowiem czynniki związane z właściwościami fizykochemicznymi substancji leczniczej oraz ze stanem pacjenta, który ma przyjąć produkt leczniczy.

Istotnymi czynnikami zapewniającymi właściwe działanie leku i późniejszy *compliance* terapii są: komfort, bezpieczeństwo i wygoda stosowania danej jego postaci. Stąd między innymi tak duża popularność na rynku farmaceutycznym stałej doustnej postaci leku, jaką jest tabletki. Tabletki – w przeciwieństwie np. do butelki syropu – są lekkie, zajmują mało miejsca, można mieć je ze sobą w pracy, w czasie górskiej wspinaczki czy żeglowania po jeziorze, nie trzeba też zabierać całego opakowania, ponieważ na blistrach znajdują się takie informacje jak: nazwa handlowa, dawka, seria i data ważności. Wprawdzie potrzebna jest woda do popicia tabletki, ale nowoczesna technologia farmaceutyczna radzi sobie z tym ograniczeniem, wprowadzając postaci leku w formie tabletek, w których przypadku płyn do popicia nie jest konieczny [1]. Czynniki uniemożliwiające podawanie niektórych substancji w postaci roztworu wynikające z charakteru substancji to przede wszystkim: jej rozpuszczalność, ograniczona trwałość w roztworach wodnych, a także cechy związane z pozytywnymi lub negatywnymi odczuciami pacjenta oraz właściwościami organoleptycznymi substancji, tj. nieprzyjemny zapach i przykry, niejednokrotnie gorzki smak [2].

### Nowoczesne rozwiązania w technologii farmaceutycznej

Tego typu zagadnienia stara się podejmować i skutecznie rozwiązywać na różnych płaszczyznach nowoczesna technologia farmaceutyczna, która poprzez dobór odpowiednich substancji pomocniczych i nowoczesnych metod zwiększa dostępność farmaceutyczną substancji czynnej z postaci leku, a także w coraz większym stopniu podnosi zawartość frakcji substancji czynnej w rozproszeniu molekularnym, co przekłada się na poprawę dostępności biologicznej i efektywności terapeutycznej.

W przypadku substancji trudno rozpuszczalnych jedną z metod technologicznych pozwalającą na uzyskanie zadowalających efektów jest wytworzenie leku w postaci zawiesiny, w której substancja lecznicza w postaci nierozpuszczonej i rozdrobnionej (faza wewnętrzna) jest równomiernie rozproszona w odpowiednim ośrodku (faza zewnętrzna) [3]. Zadowalające

jakościowo zawiesiny nie są jednak łatwe do przygotowania ze względu na zachodzące podczas przechowywania procesy utraty trwałości fizycznej i chemicznej, np. zwiększenie szybkości sedymentacji, flokulację fazy wewnętrznej zawiesiny lub inaktywację substancji biologicznie czynnej, m.in. w procesach hydrolizy. Kolejnym mankamentem tej postaci leku jest stosunkowo duży problem z odpowiednim dawkowaniem. Mimo że do wielu opakowań dołączane są miarki, pacjent często dawkuje lek samodzielnie za pomocą tzw. miar domowych, czyli łyżeczki lub łyżki, które mogą się znacznie różnić między sobą wielkością [4]. Jednocześnie należy pamiętać, że dostępność farmaceutyczna substancji leczniczych z zawiesin, w odróżnieniu od tabletek, wykazuje większą stabilność w zakresie kinetyki uwalniania w różnym pH. Również uwalnianie substancji leczniczej z zawiesin jest szybsze w porównaniu z tabletkami [5].

Modyfikacją technologiczną i jednocześnie połączeniem klasycznej tabletki z klasyczną zawiesiną jest tabletki do sporządzania zawiesiny (DT, *dispersible tablet*). W ostatnim okresie wzrasta zainteresowanie tą postacią leku zarówno ze strony naukowców, jak i firm farmaceutycznych, które rozwijają i wprowadzają na rynek ciekawe rozwiązania technologiczne w tym zakresie. Coraz więcej lekarzy i farmaceutów zaczyna dostrzegać pozytywne właściwości tej postaci leku. Łączy ona bowiem zalety zawiesin i tabletek, co umożliwia podanie trudno rozpuszczalnej i nietrwałej w środowisku wodnym substancji leczniczej w postaci charakteryzującej się optymalną dostępnością farmaceutyczną i biologiczną. Tabletki do sporządzania zawiesiny jest postacią leku, która pozwala przezwyciężyć wspomniane uprzednio problemy, zapewniając jednocześnie optymalny efekt leczniczy.

Zgodnie z definicjami Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Farmakopei Polskiej i Farmakopei Europejskiej tabletki do sporządzania zawiesin to tabletki, których proces rozpadu przebiega z wytworzeniem homogennej zawiesiny w ciągu 3 minut w wodzie przed podaniem pacjentowi. W czasie kontaktu z wodą na skutek procesu dezintegracji dochodzi do szybkiej utraty struktury i morfologii tabletki i uwalniania w kompartmentie zewnętrznym mniejszych cząstek, takich jak: mikrosfery, granulki czy cząstki proszku, które są łatwiejsze do połykania niż cała tabletki. Zmniejsza to ryzyko zadławienia się tabletką, zwłaszcza gdy postać leku zawiera dużą dawkę substancji leczniczej, np. w przypadku antybiotyków [6].

Podczas stosowania tabletek do sporządzania zawiesiny pacjent otrzymuje postać leku zawierającą

pojedynczą, ściśle określoną dawkę substancji leczniczej, nie pojawia się zatem niebezpieczeństwo podania niewłaściwej dawki, co jest możliwe w przypadku gotowych zawiesin. Tabletki takie pozwalają na wytworzenie łatwej do przełknięcia zawiesiny, co jest szczególnie pożądane w przypadku osób starszych, mających problemy z przełykaniem, oraz dzieci. Wytworzenie takiej homogennej zawiesiny z odpowiednim stopniem rozdrobnienia substancji czynnej umożliwia szybkie wchłanianie leku, a tym samym szybkie jego działanie i szybką odpowiedź organizmu.

Istotną kwestią jest ryzyko rezygnacji przez pacjenta z przyjmowania leku ze względu na jego nieprzyjemny smak i zapach. W celu przeciwdziałania temu wykorzystuje się obecnie różne substancje pomocnicze oraz specjalne technologie przygotowania pozwalające uzyskać efekt całkowitego zamaskowania przykrego smaku i zapachu. Wśród nich można wymienić technologie powodujące ograniczenie kontaktu substancji leczniczej ze śliną (co jest kluczowym elementem odczucia smaku), takie jak modyfikacja rozpuszczania substancji leczniczej lub tworzenie bariery fizycznej między substancją czynną a postacią leku. Druga metoda opiera się na powlekanii kryształów bądź cząstek substancji leczniczej odpowiednim polimerem w systemach powlekania fluidalnego lub konwencjonalnymi metodami do powlekania. Przykładem polimeru zapewniającego maskowanie smaku postaci leku obecnej w jamie ustnej ponad 5 minut, a zatem w czasie wystarczającym do połknięcia zawiesiny, jest Eudragit E [7, 8]. Kolejną technologią stanowi wytwarzanie mikrosfer metodą suszenia rozpyłowego. Do przygotowania takich nośników można użyć m.in. metylocelulozy, chitozanu i Eudragitu E 100, przy czym najlepszy do tego celu okazuje się chitozan – jest efektywny już przy proporcji substancji czynnej do polimeru 1 : 1. Mikrosfery takie mogą być przygotowane również na bazie nośników hydrofobowych, tj. etylocelulozy czy behenianu glicerolu [9, 10].

#### Azytromycyna w formie tabletki do sporządzania zawiesiny

Szczególne miejsce wśród rynkowych postaci leku zajmują tabletki do sporządzania zawiesiny z antybiotykami. Jest to spowodowane niską trwałością leków z tej grupy w środowisku wodnym, skutkującą obniżoną skutecznością terapeutyczną. Rozwiązaniem technologicznym tego problemu są wprawdzie tzw. suche syropy przygotowywane *ex tempore* w domu przez pacjenta, ale po połączeniu suchych składników z wodą trwałość takiego układu jest ograniczona do kilku dni, prócz tego trzeba uwzględnić wielkość

butelki, specyfikę przechowywania oraz dawkowanie. Technologia tabletek do sporządzania zawiesiny wydaje się w tej grupie terapeutycznej rozwiązaniem uzasadnionym, nawet wśród pacjentów dorosłych, jako że nie każdy jest w stanie połknąć dużą tabletkę zawierającą 1000 mg substancji czynnej z kilkunasto- czy kilkudziesięcioprocentowym dodatkiem substancji pomocniczych [11].

Przykładem może być azytromycyna, która do tychczas występowała w postaci tabletek konwencjonalnych i tzw. suchego syropu, czyli proszku do sporządzania zawiesiny *ex tempore*. Obecnie na rynku farmaceutycznym, za sprawą Teva Pharmaceuticals, pojawiła się nowa postać azytromycyny – tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej z zawartością substancji czynnej 500 mg (zarejestrowane są, aczkolwiek jeszcze niedostępne na rynku, dawki 250 mg i 1000 mg).

Azytromycyna jest popularnym i szeroko wykorzystywanym antybiotykiem makrolidowym z grupy azalidów, przeznaczonym do stosowania ogólnego, wskazanym w leczeniu różnych zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę. Jej cząsteczka jest skonstruowana poprzez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej w wyniku przyłączenia do podjednostki 50S rybosomu i hamowania etapu translokacji [12]. Azytromycyna ma dosyć szeroki zakres aplikacyjny, który obejmuje leczenie następujących jednostek chorobowych:

- ostre bakteryjne zapalenie zatok
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego
- zapalenie gardła, zapalenie migdałków
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- lekkie do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc
- zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej oraz róża
- rumień wędrujący – *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme), w przypadku gdy antybiotyki pierwszego i drugiego wyboru (doksycyklina, amoksycylina i aksetyl cefuroksymu) są przeciwwskazane
- niepowikłane zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi ok. 37%. Największe stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2–3 h od chwili przyjęcia leku. Średnie maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosi ok. 0,4  $\mu\text{g/ml}$ .

Tabletki do sporządzania zawiesiny z azytromycyną nie różnią się szczególnie wyglądem od typowych tabletek, wyróżniają się zaś znacząco właściwościami. Każda tabletkę, niezależnie od dawki, zawiera azytromycynę w postaci dwuwodnej oraz aspartam jako substancję słodzącą, konieczną dla dobrego odbioru sensorycznego samej zawiesiny powstałej po rozpadzie tabletki. Ilość aspartamu w formułacji jest proporcjonalna do dawki substancji biologicznie czynnej (API, *active pharmaceutical ingredients*) oraz wielkości tabletki.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej mają postać białych, okrągłych, płaskich krążków o ściętych brzegach z linią podziału z jednej strony i wytłoczonym oznakowaniem z drugiej strony. W zależności od zawartości azytromycyny, ich średnica wynosi od ok. 12,5 mm do 22 mm. Średnica dostępnej na rynku dawki 500 mg to 17 mm.

Należy podkreślić, iż linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamania tabletki. Wiąże się ona ze specyfiką parku maszynowego wytwórcy (morfologia powierzchni stempli). Powyższe można odnieść także do innych produktów leczniczych, w przypadku których tabletki mają wytłoczenia w postaci tzw. rowków podziałowych. Ich obecność nie świadczy o tym, że tabletkę można dzielić, a takie skojarzenie jest powszechne zarówno wśród lekarzy, farmaceutów, jak i pacjentów.

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawdzięcza swoje właściwości zastosowaniu w formułacji funkcjonalnych substancji pomocniczych odpowiedzialnych za jej rozpad i powstaniu w odpowiedniej cieczy aplikacyjnej homogennej zawiesiny do bezpośredniego przyjęcia przez pacjenta (tab. 1).

**Sacharyna sodowa** – pełni funkcję substancji słodzącej. To syntetyczny środek słodzący stosowa-

ny w formie soli sodowej lub wapniowej, 500 razy słodszy od sacharozy. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego i wydalana w ciągu 24–48 h.

**Celuloza mikrokrystaliczna, MCC** – występuje w odmianach o różnej wielkości pojedynczego ziarna (PH101, PH102). To oczyszczona i częściowo depolimeryzowana celuloza. Jest nierozpuszczalna, ale pęcznieje w roztworach wodnych. Stosowana głównie jako substancja wypełniająca. W technologii tabletek celulozę mikrokrystaliczną i jej odmiany wykorzystuje się jako substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające oraz antyadhezyjne. Ułatwia wiązanie masy tabletkowej za pomocą mostków wodorowych.

**Krospowidon** – to usieciowana poprzecznie forma PVP, jest nierozpuszczalna w wodzie, pełni funkcję bardzo skutecznego środka rozsadzającego w tabletkach. Rozsadza tabletkę na drodze pęcznienia i zwiększania swojej objętości. W przypadku postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu teoretycznie szybki rozpad tabletki wiąże się z przyspieszeniem uwalniania substancji biologicznie czynnej. W technologii zawiesin krospowidon może być użyty jako swoisty stabilizator homogennego rozproszenia cząstek stałych fazy wewnętrznej zawiesiny.

**Powidon (PVP – poliwinylpirolidon)** – to polimer syntetyczny, tworzący w zależności od masy cząsteczkowej (2500–1 000 000) szereg homologicznych związków o wszechstronnym zastosowaniu. PVP charakteryzuje wartość K, która ma ścisły związek z przybliżoną masą cząsteczkową oraz lepkością polimeru (np. K-30). Im większa masa, tym mniejsza rozpuszczalność i większa lepkość. Występuje również w postaci tzw. kopowidonu, który jest połączeniem poliwinylpirolidonu z octanem winylu. Wodne lub etanolowe roztwory wykorzystywane są jako lepiszcza

**Tabela 1.** Substancje pomocnicze tabletki do sporządzania zawiesiny z azytromycyną.

Substancje pomocnicze	Pełniona funkcja
Sacharyna sodowa	substancja słodząca
Celuloza mikrokrystaliczna PH101	substancja wypełniająca, rozpraszająca, ułatwiająca dyspersję API w fazie zewnętrznej zawiesiny
Celuloza mikrokrystaliczna PH102	substancja wypełniająca, rozpraszająca, ułatwiająca dyspersję API w fazie zewnętrznej zawiesiny
Krospowidon (typ A)	substancja rozsadzająca, powodująca rozpad tabletki do dyspersji fizycznej zawiesiny
Powidon K-30	substancja ułatwiająca dyspersję i zwiększająca lepkość fazy zewnętrznej zawiesiny
Laurylosiarczan sodu	substancja obniżająca napięcie powierzchniowe na granicy fazy zewnętrznej i wewnętrznej zawiesiny, przyspieszająca resorpcję API i stabilizująca zawiesinę
Stearynian magnezu	substancja poślizgowa, ułatwiająca tabletkowanie
Aspartam (E951)	substancja słodząca, poprawiająca akceptację leku
Aromat pomarańczowy (składniki aromatyczne, maltodekstryna kukurydziana i $\alpha$ -tokoferol)	substancja smakowa i zapachowa, poprawiająca akceptację gotowej do spożycia postaci leku

w technologii tabletek. Zastosowanie PVP jest korzystne w technologii substancji aktywnych wrażliwych na działanie wilgoci. Tabletki charakteryzują się dużą wytrzymałością mechaniczną, krótkim czasem rozpadu i brakiem negatywnej cechy wieczkowania. PVP może być wypełniaczem lub plastyfikatorem w procesie powlekania.

**Laurylosiarczan sodu** – anionowy związek powierzchniowo czynny, o wysokiej liczbie HLB (40), dobrze rozpuszczalny w wodzie. Pełni funkcje poślizgowe w produkcji tabletek, ale również obniża napięcia międzyfazowe i działa jako emulgator. Może zwiększać resorpcję substancji czynnej z tabletki i przyczyniać się do poprawy stabilności zawiesiny i homogennego rozproszenia fazy wewnętrznej.

**Stearynian magnezu** – sól kwasu stearynowego, stosowana jako środek poślizgowy, smarujący i antyadhezyjny, ułatwiający wytwarzanie leku w postaci tabletki.

**Aspartam** – organiczny związek chemiczny o wzorze sumarycznym:  $C_{14}H_{18}O_5N_2$ . Należy do grupy estrów peptydowych. Na produktach spożywczych oznaczany jest kodem E951. Stosowany masowo jako sztuczny środek słodzący.

### Podsumowanie

Wprowadzenie do terapii azytromycyny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny stanowi bardzo dobrą alternatywę dla dotychczas stosowanych postaci leku. Z takiego rozwiązania mogą korzystać pacjenci nieakceptujący klasycznych tabletek, mający trudności z połknięciem lub chorzy, których tryb życia z różnych przyczyn ogranicza możliwość przyjmowania klasycznej tabletki i popijanie odpowiednią ilością płynu. Forma tabletki do sporządzania zawiesiny gwarantuje również lepszą stabilność substancji czynnej. Zawiesina powstaje *ex tempore* i jest natychmiast spożywana przez pacjenta, co ogranicza do minimum czas obecności antybiotyku w środowisku wodnym i ryzyko hydrolizy. Wprowadzenie do obrotu tabletki do sporządzania zawiesiny z azytromycyną daje lekarzowi dodatkowe narzędzie, oprócz już istniejących postaci leku, do zwiększenia efektywności farmakoterapii i uzyskiwania pełnego *compliance*.

### Piśmiennictwo

1. *Dobetti L.: Fast-melting tablets: Developments and technologies. Pharm. Tech. Eur. 2000, 12(9): 32-42.*
2. *Chauhan R.: Taste Masking: A Unique Approach for Bitter Drugs. J. Stem Cell Biol. Transpl. 2017, 1(2): 1-6.*
3. *Sznitowska M.: Farmacja Stosowana i technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017: 116.*
4. *Kołodziejczyk M.K., Nachajski M.J.: Miary domowe. Aptekarz Polski 2013, 80/58.*
5. *Rivera-Leyva J.C., García-Flores M., Valladares-Méndez A. et al.: Comparative Studies on the Dissolution Profiles of Oral Ibuprofen Suspension and Commercial Tablets using BCS Criteria. Indian J. Pharm. Sci. 2012, 74(4): 312-318.*
6. *Farmakopea Polska X, URPR, WM i PB. Warszawa 2014.*
7. *Stange U., Führling C., Gieseler H.: Taste masking of naproxen sodium granules by fluid-bed coating. Pharm. Dev. Technol. 2014, 19(2): 137-147.*
8. *Xu M., Heng P.W., Liew C.V.: Evaluation of coat uniformity and taste-masking efficiency of irregular-shaped drugs particles coated in a modified tangential spray fluidized bed processor. Expert Opin. Drug Deliv. 2015, 12(10): 1597-1606.*
9. *Sollohub K., Janczyk M., Kutyla A. et al.: Taste masking of roxithromycin by spray drying technique. Acta Pol. Pharm. 2011, 68(4): 601-604.*
10. *Yajima T., Umeki N., Itai S.: Optimum spray congealing conditions for masking the bitter taste of clarithromycin in wax matrix. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1999, 47(2): 220-225.*
11. *Kołodziejczyk M., Nachajski M.: Wpływ substancji pomocniczych na odczuwanie goryczy przez pacjenta podczas terapii doustnej tabletkami z aksetylem cefuroksymu. Terapia 2014, 22(12): 79-83.*
12. *Parnham M., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al.: Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol. Ther. 2014, 143(2): 225-245.*

Wkład autorów/Authors' contributions:

Kołodziejczyk M.K.: 50%; Nachajski M.J.: 50%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

**dr n. farm. Michał Krzysztof Kołodziejczyk**  
Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji  
Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-151 Łódź, ul. Jana Muszyńskiego 1