

CORANTES: FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES FARMACOTÉCNICAS.

Prof. Dr. ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA*

Prof. MARIA VIRGINIA SCARPA*

* Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Rodovia Araraquara-Jaú km 01 - 14801-902 - Araraquara - SP.

1 - INTRODUÇÃO:

A cor é uma sensação provocada pela luz, no olho humano, que depende fundamentalmente do comprimento de onda das radiações incidentes. O colorido contrapõe-se ao branco, que é a síntese das radiações, e ao preto, que é a ausência das mesmas.

A Farmacopéia Brasileira 4.ed. define corante para uso em medicamentos como qualquer composto orgânico ou inorgânico, natural, sintético ou idêntico ao natural reproduzido por síntese que, independente de possuir ou não atividade farmacológica, é adicionado às formas farmacêuticas com a finalidade única de corá-las ou alterar sua cor original. De modo mais geral, são substâncias que, ao se dissolverem ou se dispersarem num determinado meio, são capazes de transmitir cor, sem modificar as demais características desse meio.

Os corantes já eram conhecidos e usados na antiguidade, de um lado, como símbolo de *status*, na cor púrpura das roupas ou nos costumes de tribos indígenas, de outro, quando se procurava esconder a qualidade inferior ou uma alteração substancial, principalmente em alimentos. Nesta época, eram usados os corantes naturais derivados de minerais, como o óxido de ferro; de animais, como vários extratos de insetos e de vegetais, como extratos de sementes de urucum.

Somente a partir de aproximadamente 1850 é que os corantes começaram a ser pesquisados cientificamente, quando W. H. Perkin, na tentativa de obter a quinina, acidentalmente, sintetizou uma substância de cor púrpura "Mauveine" conhecida como "Perkin's purple".

Atualmente, são conhecidos muitos grupos cromóforos em moléculas orgânicas, tais como azo (-N=N-), nitroso (-N=O), nitro (-NO₂), azoxi (-N=N-O-), carbonila (-C=O) etc.

2 - CONVENIÊNCIAS QUE JUSTIFICAM O USO DE CORANTES EM PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS.

2.1 - Razão estética: existe uma relação tradicional entre medicamento e sensação desagradável. Medicamentos que transmitem esta sensação quase sempre levam à repugnância, estimulam o reflexo nauseoso, podendo provocar vômitos. Na verdade a aceitação do medicamento depende de um conjunto de impressões que deve ter características finais agradáveis. A relação intrínseca e psicológica que o paciente faz entre cor-sabor-odor trans-

mite a mensagem que deve haver uma racionalidade entre estes parâmetros. Assim, esteticamente, espera-se que uma preparação com sabor ácido deve conter adjuvantes que possuam odor e cor correspondentes, como, por exemplo, verde característico para o limão ou alaranjado para a laranja, assim como o sabor menta relaciona-se com coloração verde ou cereja com vermelho.

2.2 - Facilidade de administração: neste caso, a coloração é completamente independente do sabor e odor. É o que ocorre com drágeas, coradas com diversas tonalidades, com o objetivo de torná-las atrativas, visualmente.

2.3 - Identificação e diferenciação: seria de conduta altamente benéfica, que quando um paciente necessitasse tomar vários medicamentos na mesma forma farmacêutica, a prescrição médica pudesse prever que as mesmas apresentassem cores diferenciadas, com o objetivo de evitar confusões perigosas. Em muitos casos, pacientes menos esclarecidos baseiam-se unicamente na cor como modo de identificar o medicamento no momento do uso ou até mesmo ao adquiri-lo na farmácia. A Organização Mundial da Saúde recomenda a utilização de cores diferenciadas na tentativa de prevenir esses problemas. Por outro lado, a indústria farmacêutica tem utilizado o artifício da coloração como meio de identificação nas etapas intermediárias de produções. Por exemplo, durante a produção de comprimidos, é comum utilizar-se a coloração, durante o processo de granulação, para diferenciar vários produtos, pois após a secagem poderia haver erros na seqüência da produção.

2.4 - Advertência e padronização: em formas farmacêuticas contendo substâncias ativas consideradas perigosas, tais como fármacos heróicos ou outras substâncias potencialmente tóxicas em baixas concentrações, a coloração pode servir de alerta. Formulações com a mesma substância ativa, contendo doses diferentes, também podem ser diferenciadas através de cores. Por exemplo, é comum que comprimidos sublinguais de dinitrato de isossorbida apresentem colorações branca para a dose de 2,5mg por comprimido e rósea para comprimidos de 5,0mg. Em outros casos, devido às características diferentes de lotes de matérias primas, com colorações não uniformes, pode ser necessária a uniformização do aspecto final do produto.

2.5 - Indicadores de dissolução e poder de absorção: devido à grande facilidade de análise quantitativa, principalmente por espectrofotometria de absorção no UV-VIS, e à existência de grande variedade de compostos com diferentes características de

hidrofilia/lipofilia, os corantes podem ser utilizados para a verificação da influência de excipientes e de veículos na liberação de substâncias "in vitro", assim como sua capacidade de absorver solutos. Para isso, preparam-se matrizes inertes, que são embebidas por uma solução de corante, avaliando-se a quantidade de corante retida na matriz em função do tempo. Esse método pode ser utilizado para avaliar o poder de absorção, por exemplo, de glóbulos homeopáticos, quanto à sua procedência e tamanho.

2.6 - Estudo de propriedades de interfaces: essa é uma interessante aplicação farmacêutica do uso dos corantes. Essas substâncias, em razão da grande diversidade de estruturas químicas, apresentam afinidades para ampla faixa de constantes dielétricas de solventes. Também é possível obter-se compostos neutros ou iônicos, dependendo do pH. Esse conjunto de propriedades, em última instância, determina o local de solubilização dos corantes em qualquer sistema que apresenta uma interface líquido/líquido, tais como micelas, microemulsões ou lipossomas, podendo funcionar como verdadeiras sondas de constante dielétrica.

2.7 - Determinação do tipo de emulsões: na maioria dos casos, o tipo da emulsão está relacionado à proporção relativa entre as fases interna e externa, de modo que até cerca de 30% de fase aquosa e 70% de fase oleosa ainda é possível obter-se emulsões do tipo óleo em água. Essa afirmação pode ser verificada experimentalmente, utilizando-se corantes hidro ou lipossolúveis, que irão particionar favoravelmente em uma das fases da emulsão. Por exemplo, para emulsões O/A, aplicando-se um corante hidrossolúvel, observa-se ao microscópio uma coloração homogênea, originada pela continuidade da fase externa. Para a mesma emulsão, um corante lipossolúvel deverá particionar favoravelmente na fase interna e, neste caso, será observado um colorido descontínuo (gotículas coloridas), relacionado com a coloração da fase interna. O mes-

mo tipo de raciocínio pode ser utilizado para as emulsões A/O.

3 - ALGUNS ASPECTOS IMPORTANTES DO USO DOS CORANTES:

3.1 - Perigo de atração: um estudo efetuado na Dinamarca (Carter, 1957), com cerca de 2000 crianças de 7 a 12 anos, demonstrou que elas eram atraídas principalmente por soluções coradas de vermelho, azul e violeta. Soluções coradas de preto e incolores eram desagradáveis e as coradas de amarelo, alaranjado ou verde não causaram sensações positivas ou negativas. A atração pela cor varia de indivíduo para indivíduo, mas a particular atração pelo grupo predominante (azul, vermelho e violeta) pode levar à ingestão de medicamentos em dosagens inadequadas e, conseqüentemente, a sérias intoxicações. Por outro lado, essa atração por cores específicas também pode ser explorada pela indústria farmacêutica em *marketing*, no lançamento de novos medicamentos.

3.2 - Reprodução e uniformização de tonalidades: a reprodução de tonalidades em medicamentos pode ser dificultada por fatores inerentes ao próprio corante, como também aos demais constituintes da formulação.

Quanto aos corantes, os sintéticos e os "idênticos aos naturais" (obtidos por síntese, abrangendo a faixa do amarelo ao vermelho, devido aos carotenóides, chegando ao verde da clorofila cúprica, seu sal hidrossolúvel), são muito mais reprodutíveis em seu poder tintorial. Entretanto, não se pode deixar de registrar alguns corantes desses grupos, especialmente os vermelhos, que apresentam o fenômeno chamado de "bicromismo", onde a cor produzida depende diretamente da concentração do mesmo. Por exemplo, o amaranto (vermelho de naftol S, vermelho sólido D ou vermelho n^o 3) apresenta a seguinte dependência:

Tabela I - Dependência da cor em relação à concentração do corante.

Concentração (mg/l)	Cor produzida
50	vermelho magenta
125	vermelho escarlata
300	alaranjado

Ao contrário, no grupo dos corantes naturais é muito difícil de se obter lotes com poder tintorial uniforme, em razão de que de um lado as próprias condições do cultivo das plantas ou a origem e seleção dos animais podem modificar-se de lote para outro e, de outro, a biosíntese é um fator individual de cada planta ou animal e quase sempre interfere no produto final. O caramelo e o urucum, por exemplo, podem apresentar variações que obrigam o ajuste de até cerca de 50% em peso para se obter o

mesmo poder tintorial, o que em certos casos até inviabiliza seu uso em produtos que não admitem ajustes de tonalidades em cada lote.

Com relação às formulações, as dificuldades da reprodução de tonalidades entre lotes pode, em casos especiais, levar à troca do corante. Por exemplo, no interior da embalagem do medicamento Plasil® Enzimático em drágeas, lote 0762, fabricado em 06/95, foi colocado o seguinte comunicado:

ATENÇÃO COMUNICADO AO CONSUMIDOR

Com a finalidade de oferecer melhor qualidade e uniformidade na coloração da drágea de Plasil Enzimático, alteramos a sua cor, de verde para marrom.

Esta alteração não modifica em nada seus componentes ativos, nem sua eficácia

3.3 - Descoramento: este aspecto relaciona-se com a estabilidade destes compostos e será tratada com maiores detalhes à frente. Mas pode-se adiantar que fatores como pH, presença de oxidantes, redutores, luz ou calor podem dificultar sobremaneira a estabilização de determinadas cores, levando a descoloramentos ou modificações de tonalidades em muitas preparações farmacêuticas durante a estocagem. Alguns aspectos relativos à reatividade de corantes com adjuvantes e excipientes de formas farmacêuticas foram relatados. Açúcares, tais como a dextrose, lactose e sacarose, aumentam a velocidade de descoloração da indigotina (FD&C azul nº 2), mas poliálcoois com sabor doce como o manitol e sorbitol não interferem. Também é bastante conhecida a interação de tensoativos de amônio quaternário, tais como cloreto de benzalcônio, cloreto de cetil piridíneo e outros, com o azul brilhante (FD&C azul nº 1) e amarelo de quiloleína (D&C amarelo nº 10) onde complexos insolúveis são formados. Além disso, fenômenos de descoloração acentuada são notadas pela influência de soluções aquosas a 1% de tensoativos não iônicos (Tween 20, Brij 35, Myrj 52, entre outros) sobre o azul brilhante, amarelo de quiloleína e amarelo de tartrazina (FD&C amarelo nº 5).

4 - SELEÇÃO DO CORANTE ADEQUADO:

Além de todo o aspecto farmacotécnico envolvido no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, alguma atenção especial deve ser dada aos corantes usados em formulações. Isso significa que, além do aspecto técnico, o aspecto legal do uso dos corantes é essencial.

4.1 - Aspecto legal: deve-se considerar o destino do produto farmacêutico, se para o mercado interno ou externo. É essencial que o corante utilizado esteja relacionado entre os permitidos pela Legislação Sanitária vigente no País onde o produto será utilizado. A grande variedade dos corantes existentes exigiu uma padronização internacional que resultou na listagem do Color Index (C.I.). Nos países europeus tem prevalecido a indexação da Comunidade Econômica Européia (CEE). A fabricação e consumo de corantes nos Estados Unidos da América está condicionada ao certificado do FDA (Food and Drug Administration) que é conferido aos corantes com atoxicidade comprovada através de testes farmacológicos e clínicos. Entretanto, o fabricante deve submeter cada lote às análises nos laboratórios do FDA. A indexação americana dos corantes permite seu uso de acordo com as seguintes classificações: FD&C (Food, Drug and Cosmetics) para uso em alimentos, medicamentos e cosméticos; D&C (Drug and Cosmetics) para uso em medicamentos e cosméticos e Ext. D&C (External Drug and Cosmetics) somente para uso em medicamentos e cosméticos de uso externo, excluindo-se as mucosas.

Deve-se considerar também que, como regra geral, não é permitido corantes em injetáveis e colírios, excetuando-se os casos dos corantes para fins de diagnóstico, como a fenolsulfonftaleína e quando os corantes são as próprias substâncias ativas do medicamento. Os corantes naturais e os "idênticos aos naturais" são isentos de certificação, mesmo que tenham restrições de uso.

Cada país estabelece critérios próprios para regulamentar o uso dos corantes em seu território. A maioria das farmacopéias adota os corantes que possuem certificados do FDA.

No Brasil, a Farmacopéia Brasileira 4. ed. relaciona corantes naturais, "idênticos aos naturais" e sintéticos. A tabela II exemplifica-os:

Tabela II - Corantes relacionados na Farmacopéia Brasileira 4.ed.

NOME OFICIAL	C.I.	ORIGEM
Carbonato de cálcio	72220	M
Carvão ativo	—	M
Dióxido de titânio	77891	M
Óxido de ferro amarelo	77492	M
Óxido de ferro vermelho	77491	M
Óxido de ferro preto	77499	M
Apo-8-carotenol	40820	V
Beta caroteno	40800	V
Cacau	—	V
Cantaxantina	49850	V
Caramelo	—	V
Clorofila	75810	V
Clorofila cupro-sódica	75810	V
Curcumina	75300	V
Indigotina	73015	V
Urucum	75120	V
Carmim de cochonilha	75470	A
Cochonilha	75470	A
Fosfato de riboflavina	—	A
Riboflavina	—	A
Amarelo ácido	13015	S
Azorrubina	14720	S
Azul brilhante	42090	S
Azul de idantreno	69800	S
Eritrosina	45430	S
Escarlate GN	14815	S
Ponceaux 4R	16255	S
Vermelho 40	16035	S
Vermelho sólido E	16045	S
Amarelo crepúsculo FCF	15985	S
Tartrazina	19140	S
Laranja GGN	15980	S

M = Mineral V = Vegetal
A = Animal S = Sintético

O fato de o corante estar incluído num código oficial não libera seu uso de forma indiscriminada. Além disso, sempre é necessário verificar a monografia específica de cada corante no código oficial do país onde o medicamento será utilizado. A azorrubina, por exemplo, é permitida para medicamentos na CEE, mas não o é pelo FDA americano. O laranja GGN, vermelho sólido e amarelo ácido são permiti-

dos pela Farmacopéia Brasileira 4. ed., mas não na CEE e FDA. Outros corantes, tais como o azul patente e amarelo de quinoleína, permitidos na CEE, o negro brilhante e o *fast green* permitidos pelo FDA, não estão inclusos na Farmacopéia Brasileira 4. ed. Entretanto, os corantes permitidos são revistos periodicamente e a listagem pode ser alterada a qualquer tempo, através de resoluções do Ministério da Saúde.

Tabela III - Algumas correspondências entre corantes.

COR	CORANTE	COLOR INDEX	CORRESPONDÊNCIA
Alaranjado	Amarelo crepúsculo	15985	FD&C amarelo nº 6
Amarelos	Tartrazina	19140	FD&C amarelo nº 5
	Quinoleína	47005	D&C amarelo nº 10
Azuis	Indigotina	73015	FD&C azul nº 2
	Azul brilhante	42090	FD&C azul nº 1
Vermelhos	Eritrosina	45430	FD&C vermelho nº 3
	Bordeaux S	16185	FD&C vermelho nº 2
	Azorrubina	14720	Ext. D&C vermelho nº 10

4.2 - Aspecto técnico: o desenvolvimento farmacotécnico é uma das importantes etapas na utilização dos corantes em medicamentos, porque envolve aspectos de compatibilidade dos mesmos com outros constituintes da formulação e estabilidade frente a várias condições de temperatura, pH, luz, presença de oxidantes ou redutores, influência do material das embalagens, etc. Entre as várias características descritas para um corante ideal, apresentadas na seqüência, algumas são praticamente impossíveis de serem atendidas:

a) - Inocuidade à saúde e isenção: a esse respeito os corantes sintéticos foram os que recebe-

ram a maior parte da atenção em razão de possuírem estrutura química definida. A atoxicidade dos corantes naturais é presumida pelo fato de serem biosintéticos, mas é necessário verificar a presença de contaminantes externos tais como, defensivos agrícolas, resíduos metálicos de solos e adubos e contaminação microbiana, especialmente porque a maioria não suporta temperaturas de esterilização. A FAO (Food and Agriculture Organization of United Nations) estabeleceu Limites de Ingestão Máxima Diária (IMD) para vários corantes naturais e sintéticos, como por exemplo:

Tabela IV - Limites de ingestão de alguns corantes

CORANTE	IMD
Azorrubina	1,25µg/kg
Cantaxantina	25mg/kg
Azul patente	15mg/kg
Amarelo de quinoleína	0,5mg/kg
Preto brilhante	2,5 mg/kg
Fast green	12,5 mg/kg

b) - Solubilidade no veículo de formulações líquidas: entre os corantes sintéticos são encontrados compostos que abrangem grande variedade de propriedades de hidrofília/lipofília, o que facilita sobremaneira a utilização. Os corantes naturais geralmente são lipofílicos, como o corante do urucum e os carotenóides, o que impõe algum tipo de limite em seu uso, desde que a maioria das formulações líquidas de natureza aquosa.

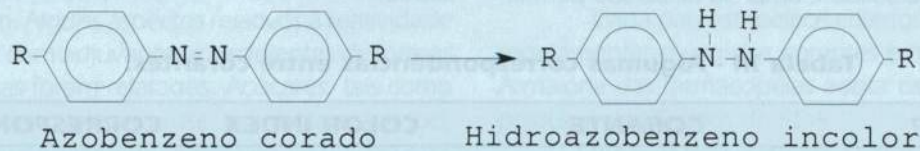
c) - Composição química definida: este aspecto adquire especial importância para os corantes sintéticos cuja estrutura química deve ser conhecida. Os corantes naturais em geral não são substâncias puras, mas sim constituídos por uma série de compostos com estruturas químicas semelhantes, como é o caso das clorofilas. Isto pode dificultar a análise do corante em formulações não chegando, entretanto, a constituir um fator limitante de sua utilização em medicamentos.

d) - Estabilidade na formulação: neste ponto devem ser considerados de um lado os fatores relacionados com a própria formulação incluindo os outros constituintes da mesma, o pH, possível presença de

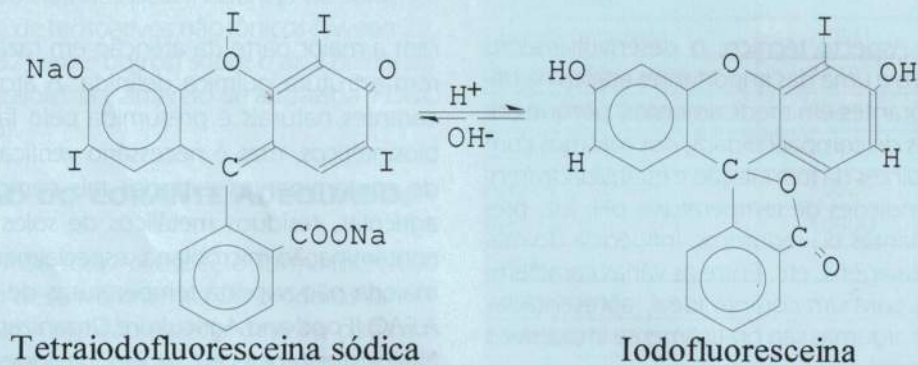
oxidantes ou redutores, umidade, etc. e de outro os fatores externos à mesma, tais como calor, luz, etc.

Alguns aspectos específicos importantes podem ser destacados:

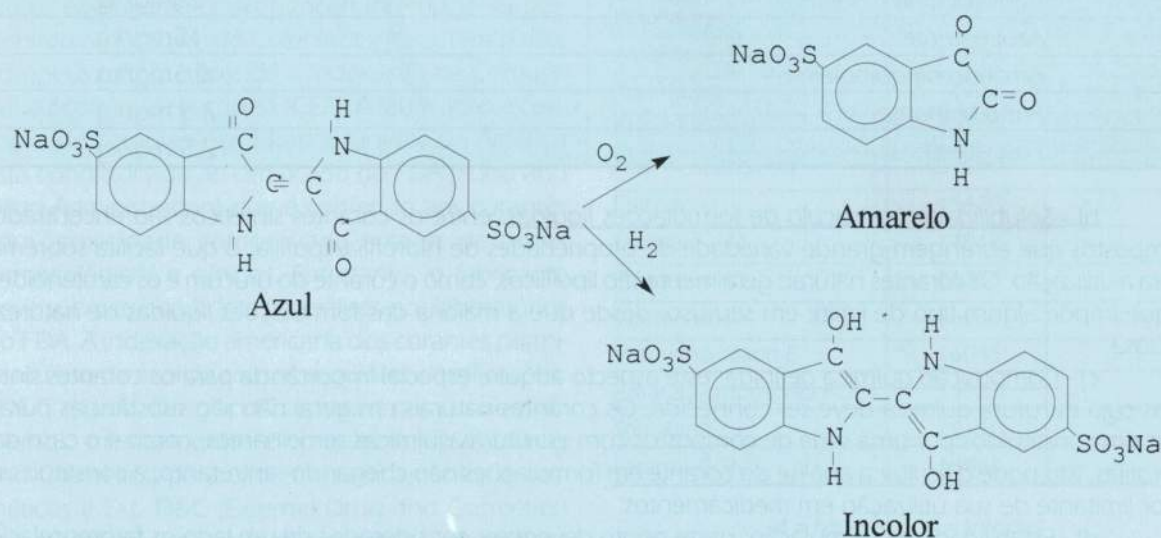
d.1 - Corantes azóicos: são sensíveis especialmente à presença de redutores, que podem transformá-los nos respectivos compostos incolores:



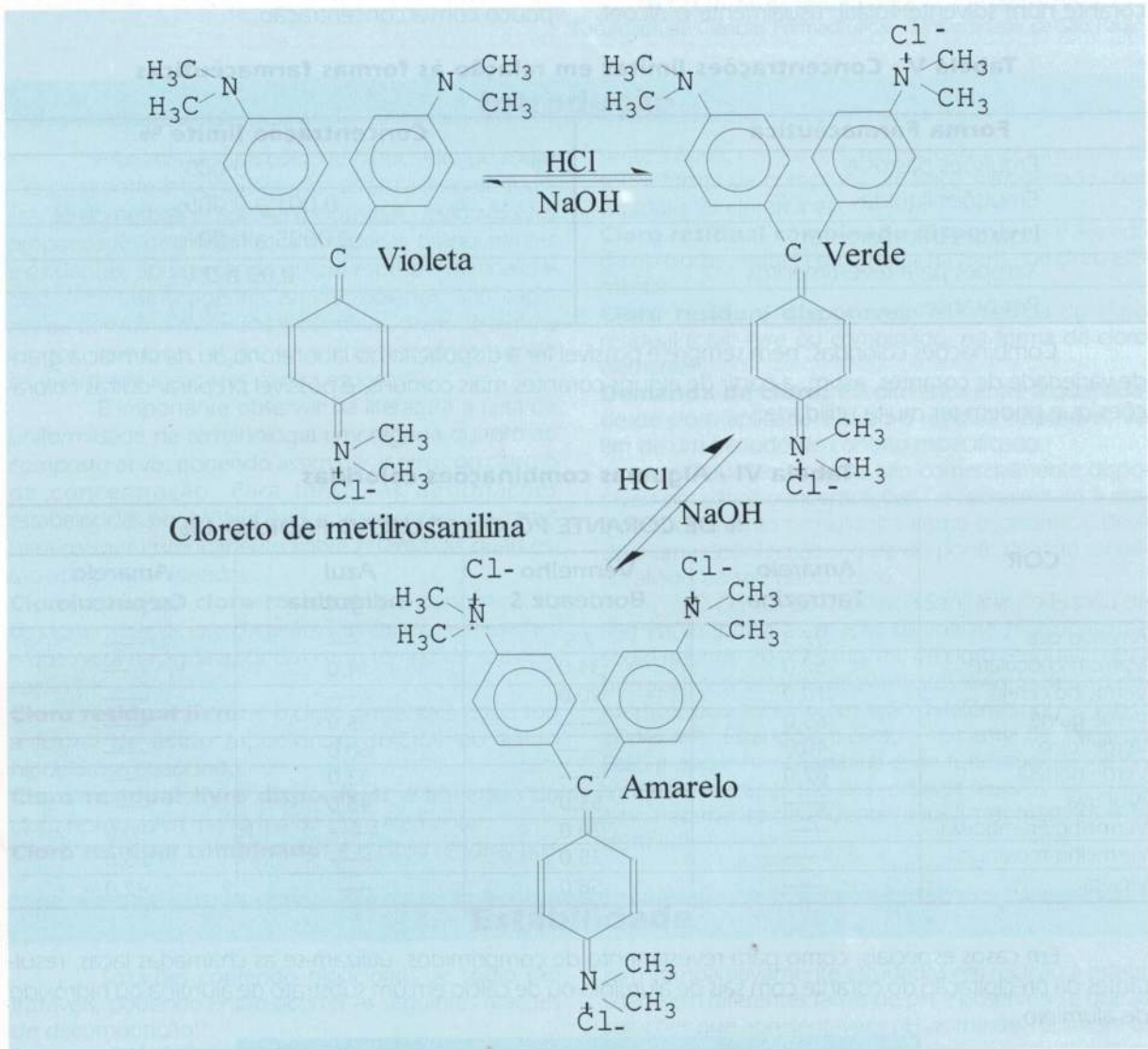
d.2 - Derivados da ftaletina: a eritrosina desse grupo está relacionada na Farmacopéia Brasileira 4. ed.. São corantes estáveis e que transmitem fortemente sua coloração em meio alcalino, graças à estrutura quinônica de seus sais sódicos. Em meio ácido, são hidroinsolúveis e sua cor é alterada:



d.3 - Derivados da indigotina: o carmim Índigo é particularmente sensível a oxidantes, que alteram sua cor para verde e amarelo claro. Em meio ácido é reduzido à sua forma incolor. Pode ser precipitado por soluções de cloreto de sódio.



d.4 - Derivados do trifenilmetano: os derivados básicos desse grupo sofrem modificações da cor em presença de ácidos. Essas modificações são atribuídas ao fato de que os ácidos, ao se combinarem com os grupos amina terciária, impedem a contribuição que possam contribuir para com a ressonância no anel aromático.



e) - Poder tintorial adequado: este fator obviamente vai refletir diretamente na concentração a ser utilizada, de modo que quanto mais intenso for, menor será a concentração necessária para a obtenção de determinada intensidade de coloração.

f) - Características organolépticas: neste aspecto, os corantes não devem possuir sabor e odor desagradáveis. Eles devem constituir um fator complementar que age conjuntamente com os aromatizantes e edulcorantes na correção de sabores de fármacos. É claro que devem atuar favoravelmente, de forma a não comprometer essa correção.

5) - TECNOLOGIA DO USO DOS CORANTES:

Na realidade o uso dos corantes não possui regras precisas que regulamentem sua utilização na prática. Mas devem ser usados sempre na mínima concentração para se obter a coloração pretendida. Na verdade, a concentração por si só já é um fator autolimitante, pois até mesmo por motivos econômicos não se deve adicionar mais do que o necessá-

rio para se obter o efeito desejado.

Cada preparação farmacêutica constitui um caso particular que deve ser entendido cuidadosamente, para que o corante não se torne um problema aos outros constituintes da formulação, mas que com eles originem a coloração desejada. Um dos obstáculos mais marcantes, que em certos casos pode até restringir o uso do corante, é o fato desses compostos poderem interferir nas determinações quantitativas de fármacos contidos em formas farmacêuticas, especialmente quando o método analítico envolve a espectrofotometria de UV-VIS, em casos onde o corante e o fármaco absorvem em λ próximos.

Os corantes podem ser utilizados em seu estado natural, porém em casos como os de preparações líquidas é conveniente utilizar-se padrões, na forma de soluções estoque, que facilitarão a reprodutibilidade das colorações. Em preparações tipo pó, podem ser incorporados a seco, num moinho de bolas ou, em pequenas escalas, por trituração em gral. Como a concentração de corante é muito pequena em relação à quantidade total do

pó (1:1000, ver tabela V), convém utilizar o método de diluição geométrica, adicionando-se sucessivamente quantidades crescentes de pó até que o corante esteja adequadamente homogeneizado. Os pós também podem ser coloridos dissolvendo-se o corante num solvente volátil, usualmente o álcool,

adicionando-se pequenas porções da solução com homogeneização (em gral) após cada adição e, no final, esperando-se a evaporação do solvente. De acordo com a forma farmacêutica, existem alguns limites, acima dos quais a coloração muda muito pouco com a concentração.

Tabela V - Concentrações limites em relação às formas farmacêuticas

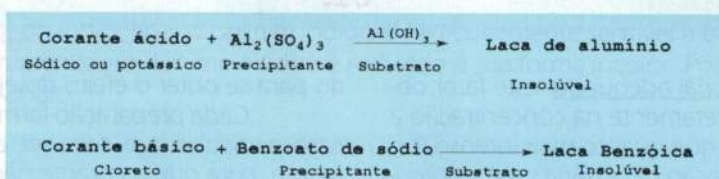
Forma Farmacêutica	Concentração limite %
Emulsões pastosas	0,005
Emulsões líquidas	0,001 a 0,005
Líquidos transparentes	0,0005 a 0,001
Xaropes para revestimentos	0,05 à 0,1
Pós brancos	0,1

Combinações coloridas: nem sempre é possível ter a disposição no laboratório ou na farmácia grande variedade de corantes, assim, a partir de alguns corantes mais comuns, é possível preparar outras colorações que podem ter muita utilidade:

Tabela VI - Algumas combinações coloridas

COR	% DE CORANTE PÓ OU SOLUÇÃO PADRÃO 1%			
	Amarelo Tartrazina	Vermelho Bordeaux S	Azul Indigotina	Amarelo Crepúsculo
Amarelo ovo	97,5	2,5	—	—
Marrom chocolate	52,0	34,0	14,0	—
Vermelho cereja	10,0	90,0	—	—
Verde guiné	65,0	—	35,0	—
Verde folha	40,0	—	60,0	—
Verde hortelã	67,0	—	33,0	—
Azul uva	—	55,0	45,0	—
Vermelho Framboeza	—	70,0	—	30,0
Vermelho morango	—	75,0	—	25,0
Violeta	—	58,0	—	42,0

Em casos especiais, como para revestimento de comprimidos, utilizam-se as chamadas lacas, resultantes da precipitação do corante com sais de alumínio ou de cálcio em um substrato de alumina ou hidróxido de alumínio:



As lacas possuem cerca de 20% a 40% de corante, podendo, em casos especiais, chegar a 50% e sua aplicação, além de permitir reduzir ao mínimo o número das operações necessárias ao revestimento, praticamente elimina o risco de migração do corante para o núcleo revestido.

Bibliografia

- ATTWOOD, D.; FLORENCE, A.T. Surfactant Systems. Their Chemistry, Pharmacy and Biology. Chapman and Hall, London, 1983.
- BUDAVARI, S. (Ed.) The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, Merck & Co.: Rahway, 1990.
- CASADIO, S. Tecnologia Farmacêutica, 2.ed., Cislupino-Goliardica, Milano, 1972.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4.ed., Atheneu, São Paulo, 1988.
- GENARO, A.R. (Ed.) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 ed., Mack Publishing: Easton, 1990.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
- WADE, A. (Ed.) Martindale The Extra Pharmacopoeia, 27 ed., Pharmaceutical Press, London, 1978.